

ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ СВЕРДЛОВСКОЙ
ОБЛАСТИ «УРАЛЬСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ДЕРМАТОВЕНЕРОЛОГИИ И ИММУНОПАТОЛОГИИ»

На правах рукописи

СОКОЛОВА Анна Викторовна

**РАЗРАБОТКА КОМПЛЕКСНОЙ ПРОГРАММЫ СКРИНИНГА,
МОНИТОРИНГА И ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ
ПИГМЕНТИРОВАННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ КОЖИ НА
ОСНОВЕ НЕИНВАЗИВНЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ**

14.01.10 — Кожные и венерические болезни

14.01.12 — Онкология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Научные консультанты:

д-р мед. наук, проф. Н. П. МАЛИШЕВСКАЯ

д-р мед. наук, проф. Л.В. ДЕМИДОВ

Екатеринбург – 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	6
Глава 1. ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ, ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЕЕ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ, РОЛЬ СОВРЕМЕННЫХ НЕИНВАЗИВНЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).....	19
1.1. Меланоцитарные невусы как предикторы меланомы кожи... 1.2. Современное состояние заболеваемости меланомой кожи и организация ее раннего выявления.....	19 24
1.3. Применение метода дерматоскопии для дифференциальной диагностики новообразований кожи и раннего выявления меланомы.....	32
1.4. Применение метода спектрофотометрического интрадермального анализа для диагностики новообразований кожи.....	37
1.5. Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия в диагностике новообразований кожи	42
1.6. Протеомный анализ в диагностике меланомы.....	46
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	54
2.1. Дизайн исследования.....	54
2.2. Ретроспективное исследование эпидемиологической ситуации по меланоме кожи, в том числе в Уральском федеральном округе. Анализ динамики показателей заболеваемости.....	58
2.3. Ретроспективное исследование показателя гиподиагностики по обращаемости пациентов с новообразованиями кожи.....	59

2.4. Ретроспективное исследование обращаемости пациентов с новообразованиями кожи в дерматовенерологическое отделение..	60
2.5. Проспективное одномоментное исследование с целью изучения анализа распределения ранговых значений нозологий в структуре обращаемости пациентов косметологического профиля	60
2.6. Одномоментное исследование с целью изучения распространенности новообразований кожи среди пациентов, обращающихся к врачу дерматовенерологу	61
2.7. Одномоментное исследование СИАграфических изображений меланоцитарных новообразований кожи	62
2.8. Одномоментный кластерный сравнительный анализ оценки СИАграфических изображений	64
2.9. Создание собственной системы анализа и математической модели обработки СИАсканов	65
2.10. Одномоментное исследование диагностической значимости конфокальной лазерной сканирующей микроскопии для диагностики меланоцитарных новообразований кожи	66
2.11. Одномоментное исследование сыворотки крови на белки S100 и sCD44std.	67
2.12. Методы статистической обработки данных.....	70
Глава 3. АНАЛИЗ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ ПО МЕЛАНОМЕ КОЖИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ВКЛЮЧАЯ УРАЛЬСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ОКРУГ.....	71
3.1. Современное состояние заболеваемости меланомой кожи населения Российской Федерации и федеральных округов.....	71
3.2. Современная онкоэпидемиологическая ситуация по меланоме кожи населения Уральского федерального округа.....	82

Глава 4. ЭФФЕКТИВНОСТЬ КЛИНИЧЕСКОГО ОСМОТРА ПИГМЕНТИРОВАННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ КОЖИ С ПРИМЕНЕНИЕМ СТАНДАРТНОЙ ПОВЕРХНОСТНОЙ ДЕРМАТОСКОПИИ.....	89
4.1. Анализ обращаемости пациентов в медицинские организации косметологического профиля.....	89
4.2. Исследование эффективности клинического осмотра с использованием дерматоскопии для диагностики новообразований кожи на амбулаторном специализированном дерматовенерологическом приеме	92
4.3. Протокол дерматоскопического исследования.....	103
Глава 5. СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКИЙ ИНТРАДЕРМАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ НОВООБРАЗОВАНИЙ КОЖИ	109
5.1. Спектр референтных диагностических значений СИАграфических изображений меланоцитарных новообразований кожи.....	109
5.2. Диагностическая точность СИАскопии в зависимости от опыта врача-дерматовенеролога.....	124
Глава 6. РАЗРАБОТКА АВТОМАТИЗИРОВАННОЙ СИСТЕМЫ ОБРАБОТКИ СИАСКАНОВ.....	129
6.1. Анализ СИАскопических изображений меланоцитарных новообразований с использованием балльной системы оценки...	129
6.2. Разработка оптико-электронной системы колориметрического анализа СИАскопических изображений....	133
Глава 7. КОНФОКАЛЬНАЯ ЛАЗЕРНАЯ СКАНИРУЮЩАЯ МИКРОСКОПИЯ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ МЕЛАНОЦИТАРНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ КОЖИ.....	142

7.1. Анализ изображений меланомы кожи, полученных с помощью метода конфокальной лазерной сканирующей микроскопии.....	143
7.2. Анализ изображений диспластических невусов кожи, полученных с помощью метода конфокальной лазерной сканирующей микроскопии.....	153
7.3. Алгоритм дополнительного обследования пациентов с подозрением на меланому кожи с использованием дополнительных методов диагностики.....	158
Глава 8. ОНКОМАРКЕРЫ В ДИАГНОСТИКЕ МЕЛАНОМЫ КОЖИ.....	161
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	167
ВЫВОДЫ.....	189
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	192
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	194
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	195

ВВЕДЕНИЕ

Опухоли кожи составляют наиболее частую разновидность новообразований у человека. Высокий риск малигнизации некоторых новообразований кожи наряду с их значительной распространенностью создает существенную проблему как для врачей первичного звена, так и для амбулаторных специалистов (дерматологов, онкологов, хирургов, врачей общей практики, косметологов, гинекологов и т.д.), поскольку, в одних случаях, сложно избежать гипердиагностики, в других — своевременно выявить малигнизацию на ранних стадиях.

Меланоцитарные невусы являются самыми распространенными доброкачественными новообразованиями кожи — более чем у 98% лиц белой расы еще в раннем детстве развивается как минимум один невус [216]. По данным ряда авторов, частота трансформации предшествующих меланоцитарных невусов в меланому варьирует в широких пределах от 8,4 до 50% случаев [13; 7; 57; 9; 29; 172].

Меланома кожи (МК) является высокозлокачественной опухолью визуальной локализации и составляет 12,3% от всех регистрируемых онкологических заболеваний кожи (2016 г.), но при этом 70-75% всех случаев смерти от злокачественных заболеваний кожи обусловлены меланомой. Меланома кожи обладает способностью не только к местному рецидивированию или проявлению регионарных лимфогенных метастазов, но и к развитию отдаленных метастазов [12; 24; 10].

В течение последних 15 лет в РФ отмечается рост заболеваемости МК на 70% [18; 7; 13; 40; 62]. В 2016 году в Российской Федерации выявлено 12 случаев меланомы у детей в возрасте от 0 до 14 лет (7 — у девочек и 5 — у мальчиков). В возрасте 15-19 лет было выявлено 34 пациента, среди которых преобладали девушки (19 человек — 55,9%), доля юношей составила 44,1% (15 человек).

К сожалению, показатель активного выявления больных меланомой кожи в Российской Федерации по-прежнему находится на неудовлетворительном уровне. Удельный вес больных, выявленных активно, в 2014 г. в РФ составил лишь 19,9%.

Одновременно при диагностике ЗНО сохраняются недопустимо высокие показатели запущенности. Показатель запущенности при МК (III-IV стадии) в 2011-2014 гг. составлял 25,8-22,1% [55].

Эпидемиологические исследования указывают на территориальную вариабельность онкоэпидемиологической ситуации по МК. Приоритетные направления ранней диагностики и профилактики меланомы кожи среди населения должны основываться на региональных эпидемиологических особенностях как среди всей популяции РФ, так и у отдельных групп населения, проживающих на определенных территориях [36; 62; 23; 146; 84].

Своевременная диагностика меланомы кожи, особенно ранних форм, является важной медицинской и организационной задачей, так как выживаемость при адекватном лечении находится в прямой зависимости от стадии процесса. В связи с этим актуальным вопросом остается дифференциальная диагностика меланомы кожи, диспластических и доброкачественных меланоцитарных невусов, так как от точности диагностики зависит аблазичность вмешательства при меланоме с одной стороны, и необходимость соблюдения косметических подходов, с другой стороны.

Важным этапом на пути ранней диагностики ЗНО стало широкое внедрение в практику неинвазивного метода диагностики — стандартной дерматоскопии [37; 54; 51; 14; 5; 42]. В РФ дерматоскопия включена в «Порядок оказания медицинской помощи больным по профилю «дерматовенерология» и «косметология», а наличие дерматоскопов является стандартом оснащения всех кожно-венерологических и медицинских косметологических кабинетов. С развитием цифровых технологий к диагностическим алгоритмам добавились методы компьютерной обработки изображений, полученных при проведении дерматоскопии [53; 204; 30; 46; 49], а также различные новые компьютерные методы для повышения точности диагностики новообразований кожи.

Современным методом неинвазивного изучения поверхностных слоев кожи является спектрофотометрический внутридермальный анализ (СИАскопия) новообразований. Получаемые в ходе исследования изображения (СИАсканы)

дают ценную для дифференциальной диагностики информацию о наличии и распределении пигментированных структур и коллагена в разных слоях кожи на глубине до 2 мм [164; 96]. Однако в настоящее время существуют немногочисленные исследования и публикации на эту тему, что определяет актуальность дальнейшего изучения диагностических возможностей практического использования метода СИАскопии в дерматологии и онкологии.

В последние годы одним из методов неинвазивного обследования новообразований кожи стала конфокальная лазерная сканирующая микроскопия (КЛСМ), которая позволяет в условиях *in vivo* отображать в реальном времени микроанатомические кожные структуры. В сочетании с клинической оценкой и дерматоскопией, КЛСМ становится ценным дополнительным инструментом для неинвазивной диагностики опухолей кожи [93].

Вопрос о значении для диагностики меланомы кожи на ранних стадиях определения таких групп онкомаркеров, как S100, CD44 окончательно не изучен. В современной литературе нам не удалось найти работ, сочетающих диагностическое значение протеомного анализа с данными клинического и инструментальных методов исследования пациентов с новообразованиями кожи.

В целом, для решения проблемы ранней диагностики меланомы, особенно в сложных диагностических случаях, разработка диагностического алгоритма, сочетающего синтетический анализ индивидуальных анамнестических особенностей, результатов клинического, дерматоскопического, дополнительного спектрофотометрического интрадермального анализа и конфокальной лазерной сканирующей микроскопии очагов, подозрительных на меланому, при отсутствии инвазивности позволит достичь результатов, сопоставимых с гистологическим заключением, является актуальной задачей здравоохранения. Ее решение может иметь значительные медико-социальные и экономические последствия.

Вышеизложенное определило цель и задачи данного исследования.

Цель исследования

Разработка диагностического алгоритма обследования пациентов с меланоцитарными новообразованиями кожи в случаях сложной дифференциальной диагностики с использованием современных неинвазивных методов.

Задачи исследования

1. Провести сравнительное эпидемиологическое исследование по изучению современного состояния заболеваемости и ранней диагностики меланомы кожи в Российской Федерации.

2. Изучить нозологическую структуру заболеваемости новообразованиями кожи по обращаемости пациентов к врачам дерматологам и косметологам, исследовать эффективность клинического осмотра с использованием стандартной дерматоскопии, установить частоту расхождения диагнозов, причины случаев гипо- и гипердиагностики меланоцитарных новообразований кожи.

3. Установить спектр референтных диагностических значений СИАграфических изображений для доброкачественных меланоцитарных и диспластических невусов, меланомы кожи на ранних стадиях, в том числе ее беспигментных вариантов.

4. Определить чувствительность, специфичность и диагностическую точность метода спектрофотометрического интрадермального анализа для диагностики диспластических невусов и меланомы кожи в зависимости от клинического опыта работы дерматолога. Разработать алгоритм дифференциальной диагностики меланоцитарных новообразований кожи с использованием метода СИАскопии.

5. Разработать новый способ оценки СИАскопических изображений меланоцитарных новообразований кожи с использованием автоматизированной

оптико-электронной системы колориметрического анализа, исключающего субъективизацию.

6. Определить диагностическую ценность (чувствительность, специфичность, диагностическую точность) неинвазивного метода конфокальной лазерной сканирующей микроскопии в дифференциальной диагностике меланомы кожи.

7. Изучить целесообразность определения онкомаркеров S100, CD44 у пациентов с подозрением на меланому кожи в случаях сложной дифференциальной диагностики.

8. Разработать комплексный алгоритм дополнительного обследования пациентов с подозрением на меланому кожи в сложных диагностических случаях, с использованием современных неинвазивных методов диагностики.

Степень достоверности, апробация работы, личное участие автора

Достоверность результатов исследования обеспечена обоснованностью исходных теоретических позиций, достаточным количеством пациентов и формированием групп сравнения, использованием сертифицированного оборудования и наборов реагентов, лицензионных программ и адекватных методов статистического анализа для обработки полученных данных. Использован современный дизайн исследования, определены критерии включение и исключения пациентов в исследование, конечные точки для подтверждения научных гипотез.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на ученом совете ГБУ Свердловской области «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии» 11 мая 2018 года.

По материалам работы представлены устные доклады на Межрегиональной научно-практической конференции «Дерматовенерология: вопросы повышения качества и доступности специализированной медицинской помощи» (г. Екатеринбург, 2013 г.); заседаниях научно-практического общества

дерматовенерологов Свердловской области (г. Екатеринбург, 2014, 2017 гг.); Междисциплинарной конференции Свердловского областного онкологического диспансера «Диагностика и лечение новообразований кожи» (г. Екатеринбург, декабрь 2014 г.); Межрегиональной конференции дерматологов и косметологов Уральского федерального округа «Итоги работы кожно-венерологических диспансеров Уральского федерального округа за 9 месяцев, задачи на IV квартал 2014 года и 2015 год» (г. Екатеринбург, 2014 г.); Межрегиональной конференции дерматологов и косметологов «Итоги работы кожно-венерологических учреждений за 2014 год, задачи на 2015 год» (г. Екатеринбург, 2015 г.); 70 научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения» (г. Екатеринбург, 2015 г.); Межрегиональной научно-практической конференции дерматовенерологов и косметологов «Актуальные вопросы дерматовенерологии» (г. Екатеринбург, 2017 г.); XVII Всероссийском съезде дерматовенерологов и косметологов (г. Москва, 2017 г.); Ежегодной конференции ассоциации специалистов по проблемам меланомы «Меланома и опухоли кожи» (г. Москва, 2018 г.).

Результаты исследования были представлены в постерных докладах на 13 международных конгрессах и симпозиумах: 22 конгрессе Европейской академии дерматологии и венерологии EADV (г. Стамбул, Турция, 2013 г.); 15 мировом конгрессе по раку кожи (WCCS) (г. Эдинбург, 2014 г.); I Евро-Азиатском конгрессе по меланоме кожи (г. Сараево, 2014 г.); I международном конгрессе по фотодерматологии и раку кожи (г. Тбилиси, 2014 г.); 23 EADV конгрессе (г. Амстердам, 2014 г.); 12 EADV Spring Symposium (г. Валенсия, 2015 г.); 4 мировой конгресс по дерматоскопии World Congress of Dermoscopy (г. Вена, 2015 г.); 24 EADV Congress (г. Копенгаген, 2015 г.); 11 EADO Congress и 8m World meeting of Interdisciplinary Melanoma /Skin Centers (г. Марсель, 2015 г.); 13 EADV Spring Symposium (г. Афины, 2016 г.); 16 World Congress on Cancers of the Skin и 12 EADO конгресс (г. Вена, 2016 г.); 25 EADV Congress (г. Вена, 2016 г.); 26 EADV Congress (г. Женева, 2017 г.).

Содержащиеся в работе данные получены при личном участии автора на всех этапах исследования. Проведен информационно-аналитический поиск и анализ современной отечественной и зарубежной литературы по теме работы.

Автором исследования на основе обзора литературных данных при участии научных консультантов определены цель и задачи научной работы, разработан дизайн проведения исследования.

Разработана стандартизованная анкета опроса больного с пигментированным новообразованием кожи, включающая в себя 8 базовых блоков (общей информация о больном, анамнестические данные, анализа факторов риска возникновения злокачественного новообразования кожи, данные осмотра пациента, клинические признаки новообразования, данные дерматоскопии, спектрофотометрического интрадермального анализа, гистологического исследования новообразования).

Проведен визуальный осмотр всего кожного покрова и патологических очагов у пациентов, обратившихся на амбулаторный прием, стандартная дерматоскопия и спектрофотометрический интрадермальный анализ новообразований. По показаниям с диагностической целью проведено удаление новообразований пациентов радиоволновым методом с дальнейшим направлением материала на гистологическое исследование в лицензированную патоморфологическую лабораторию Государственного бюджетного учреждения здравоохранения Свердловской области «Свердловская областная клиническая больница № 1» г. Екатеринбурга.

Автором пройдено очное обучение по использованию метода конфокальной микроскопии в департаменте дерматологии университета г. Модена региона Эмилия (Италия, 2014 г.). Автор приняла участие в 16th meeting of the International Confocal Group в Копенгагене (Дания, 2015 г.), на котором обсуждались актуальные вопросы применения и анализа результатов КЛСМ в дерматологической практике.

Сформированы выборки пациентов, проанализированы заполненные анкеты, в случае необходимости дополнительно проводилось телефонное интервью пациентов, полученная информация перенесена в электронную базу данных.

Все полученные результаты систематизированы и внесены в электронную базу данных, выполнена статистическая обработка материала. Результаты проанализированы, обсуждены с научными консультантами, сопоставлены с литературными данными, на основании чего сформулированы выводы и практические рекомендации.

Разработка диагностических алгоритмов, оформление диссертационной работы выполнено автором лично, публикации и презентации докладов по материалам диссертации подготовлены в соавторстве.

Положения, выносимые на защиту

1. Патогномоничным признаком ранней и поздней меланомы кожи является появление красного цвета на СИАграфе дермального меланина. Во всех случаях меланомы кожи, в том числе на ее ранних стадиях и беспигментной форме, при анализе распределения гемоглобина на соответствующем СИАскане в 100% случаев отмечается наличие сразу двух феноменов — бледных областей и эритематозного ареола вокруг новообразования. Для диагностики пигментированных форм меланомы кожи при проведении спектрофотометрического интрадермального анализа СИАграф общего меланина имеет значение только на поздних стадиях течения опухолевого процесса. Более высокую чувствительность, специфичность и диагностическую точность имеет метод оптико-электронного колориметрического анализа СИАсканов меланоцитарных новообразований кожи, в том числе при ранних стадиях меланомы кожи.

2. Диагностика меланомы кожи методом конфокальной лазерной сканирующей микроскопии достоверна только при наличии одного или двух основных критериев злокачественности: клеточной атипии в месте дермо-эпидермального соединения и признаков нарушения сосочковой архитектуры базального слоя. Ориентация на дополнительные и малые диагностические критерии целесообразна только при наличии основных критериев.

3. В сложных диагностических случаях при подозрении на меланому кожи алгоритм поэтапного дополнительного обследования пациентов включает синтетический анализ анамнестических данных, результатов визуального клинического осмотра с применением не только стандартной дерматоскопии, но и других неинвазивных методов диагностики — спектрофотометрического интрадермального анализа, конфокальной лазерной сканирующей микроскопии, что позволяет с высокой точностью проводить дифференциальную диагностику доброкачественных и злокачественных меланоцитарных новообразований кожи.

Научная новизна исследования

Получены новые сравнительные эпидемиологические данные по современному состоянию заболеваемости и ранней диагностики меланомы кожи в Российской Федерации, 8 федеральных округах, включая Уральский (УрФО).

Получены новые эпидемиологические данные о нозологической структуре новообразований кожи по обращаемости пациентов к врачам дерматовенерологам и косметологам, установлена частота расхождения клинических диагнозов и гистологических заключений, причин гипер- и гиподиагностики меланомы кожи на амбулаторном этапе диагностического маршрута больных.

Структурированы клинические ситуации, при которых рекомендовано дополнительное обследование современными неинвазивными методами диагностики новообразований кожи.

Впервые определен спектр референтных диагностических значений СИАграфических изображений для доброкачественных меланоцитарных невусов, диспластических невусов, меланомы кожи на ранних и поздних стадиях, беспигментной меланомы кожи.

Разработана схема алгоритма дифференциальной диагностики меланоцитарных новообразований кожи методом спектрофотометрического интрадермального анализа (патент РФ № 95140). Разработана методика

автоматизированного оптико-электронного цифрового анализа СИАскопических изображений меланоцитарных новообразований кожи.

Получены новые данные об эффективности метода конфокальной лазерной сканирующей микроскопии при обследовании пациентов с подозрением на меланому кожи в сложных диагностических случаях, в том числе при беспигментной меланоме.

Разработан алгоритм дополнительного обследования пациентов с подозрением на меланому кожи в случаях сложной дифференциальной диагностики с использованием неинвазивных методов - спектрофотометрического интрадермального анализа и конфокальной лазерной сканирующей микроскопии (патент РФ № 108829).

Теоретическая и практическая значимость работы

Сочетанное применение данных клинического, спектрофотометрического интрадермального анализа, конфокальной лазерной сканирующей микроскопии для обследования пациентов с пигментированными новообразованиями кожи, позволит с высокой точностью проводить дифференциальную диагностику меланоцитарных новообразований кожи. На основании комплексной оценки данных клинической экспертизы, стандартной дерматоскопии, спектрофотометрического интрадермального анализа, конфокальной микроскопии разработан алгоритм дифференциальной диагностики меланоцитарных новообразований кожи в сложных диагностических случаях.

Для практического здравоохранения разработано в соавторстве и внедлено пособие для врачей по организации диспансерного наблюдения больных с предопухолевой патологией кожи, пособие для врачей "Протокол дерматоскопического исследования и рекомендации по проведению дерматоскопии новообразований кожи" с включением перечня клинических ситуаций, при которых рекомендуется дополнительное исследование современными неинвазивными методами.

Разработано (в соавторстве) и внедрено электронное пособие для врачей по дерматоонкологии.

Разработан (в соавторстве) и внедрен Атлас «Дерматоонкология (злокачественные новообразования кожи, первичные лимфомы кожи)», в котором представлен фотоархив клинических случаев различных новообразований кожи, написана глава «Неинвазивные методы диагностики меланомы кожи». На основании полученных данных разработан алгоритм дифференциальной диагностики меланоцитарных новообразований кожи методом спектрофотометрического интрадермального анализа (СИАскопии), получен патент РФ.

По результатам исследования разработана схема организации поэтапного дополнительного обследования пациентов с подозрением на меланому кожи в сложных диагностических случаях с использованием неинвазивных методов диагностики, получен патент РФ (патент РФ № 108829).

Внедрение результатов в практику

Атлас «Дерматоонкология (злокачественные новообразования кожи, первичные лимфомы кожи)» внедрен в практическое здравоохранение 18 областных и краевых диспансеров, кафедр кожных и венерических болезней 18 медицинских университетов, атлас получили 837 специалистов различных территорий РФ, оформлены 8 актов внедрения (ГБУЗ МО «Московский областной клинический кожно-венерологический диспансер», ГБУ Ростовской области «Кожно-венерологический диспансер», ГБУЗ «Ейский кожно-венерологический диспансер» МЗ Краснодарского края, БУЗ Омской области «Клинический кожно-венеологический диспансер», кафедра кожных и венерических болезней ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» МЗ России, кафедра дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Оренбургский государственный медицинский

университет», ГБУ «Курганский областной кожно-венерологический диспансер», БУЗ ВО «Вологодский областной кожно-венерологический диспансер»).

Результаты диссертационного исследования внедрены в практическую работу отделения хронических дерматозов ГБУ СО «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии», многопрофильной клиники ООО «Клиника «Уральская».

Результаты работы Соколовой А.В. включены в лекционный курс образовательной программы подготовки кадров высшей квалификации в ординатуре по дерматовенерологии (модуль «Дерматоонкология»), в цикл повышения квалификации и профессиональной переподготовки по специальности «Дерматовенерология» и «Косметология» ГБУ СО «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии», в цикл тематического усовершенствования «Дерматоонкология с основами дерматоскопии», а также в учебный процесс кафедры дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 29 работ (из них 12 статей — в научных изданиях, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ для публикации материалов диссертационного исследования, 13 — в зарубежных изданиях), 3 пособия для врачей, в том числе электронное учебное пособие «Дерматоонкология», аннотированный атлас «Дерматоонкология (злокачественные новообразования кожи, первичные лимфомы кожи)». Получено 2 патента РФ.

Структура и объем диссертации

Работа изложена на 220 страницах машинописного текста и состоит из введения и 8 глав, содержащих обзор литературы, описание методов исследования, результаты собственных исследований, а также их обсуждение, выводы, практические рекомендации и список литературы, который включает 236 российских (63) и зарубежных (173) авторов. Работа иллюстрирована 34 таблицами, 2 схемами и 64 рисунками, в том числе фотографиями собственных наблюдений.

Глава 1.

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ, ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЕЕ РАННЕГО ВЫЯВЛЕНИЯ, РОЛЬ СОВРЕМЕННЫХ НЕИНВАЗИВНЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Меланоцитарные невусы как предикторы меланомы кожи

Меланоцитарные невусы являются самыми распространенными доброкачественными новообразованиями кожи — более чем у 98% лиц белой расы еще в раннем детстве развивается как минимум один невус [216]. Как правило, приобретенные меланоцитарные невусы достигают максимальной распространенности к завершению пубертатного периода (к этому моменту у 7% подростков формируются атипичные меланоцитарные невусы), при этом у лиц белой расы в течение жизни развивается от 15 до 40 меланоцитарных невусов, которые затем регressируют с возрастом. Количество невусов несколько выше у лиц мужского пола и лиц с кожей I фенотипа (склонной к солнечным ожогам). У негроидов и монголоидов меланоцитарные невусы развиваются реже, при этом различий по полу не выявляется [90]. Было отмечено, что кроме первого пика увеличения числа меланоцитарных невусов в период 0-18 лет, выявлен второй возрастной период — старше 65 лет, причем в отличии от молодого возраста в пожилом — большинство невусов расцениваются как диспластические. С учетом того, что среди пациентов старше 60 лет встречаемость меланомы в 10 раз выше, чем в возрасте до 40 лет, возникает необходимость прицельного скрининга этой категории населения. Пожилые люди реже проводят самоосмотры, реже подвергаются осмотрам со стороны супруга (зачастую за счет того, что остались одни), реже чувствуют в скрининговых программах — все это относит их в группу повышенного риска по выявлению МК на поздних стадиях. Реальным выходом из ситуации является выполнение полного обследования кожного покрова, при этом

на каждые 47 обследованных диагностируется один со злокачественным поражением кожи (меланомой и немеланоцитарными ЗНОК) [234].

Не все меланоцитарные невусы однородны по своей гистологической структуре. Невусы, располагающиеся на гениталиях, акральных зонах, конъюнктиве, молочной железе, коже волосистой части головы, на сгибательной поверхности суставов имеют более высокую цитологическую атипию и менее упорядоченную архитектонику (больше дермальной фиброплазии, интрапидермальных меланоцитов), чем невусы других локализаций. Диспластические невусы не являются облигатным предраком, но доказано, что вероятность развития МК коррелирует с общим числом невусов. Относительный риск развития МК составляет 6,89 для пациентов, имеющих более 100 невусов, в сравнении с лицами, имеющими на всей поверхности кожи менее 15 невусов [82].

Меланоцитарные невусы имеют важное значение в качестве факультативных предикторов меланомы кожи. В повседневной практике принято считать, что большое число невусов помогает определить лиц с высоким риском малигнизации. Эпидемиологические исследования связи между невусами и меланомой кожи проводились неоднократно [138; 73], но в большинстве случаев не проводилась оценка между подтипами меланоцитарных невусов и риском развития меланомы [229].

Фоном для развития меланомы признаны следующие типы невусов: сложный (45%), пограничный (34%), интрадермальный (16%), голубой (3,2%), гигантский пигментированный невус (1,8-13%) [47]. При этом в большинстве случаев (70%) невусов расцениваются как врождённые, а 30% — как приобретённые. Фактор множественности (диспластический невус-синдром) увеличивает риск развития меланомы [49]. При этом общее число невусов у одного пациента, превышающее 50, более чем в три раза увеличивает риск развития злокачественных новообразований кожи [103]. Наличие атипичных невусов (с признаками клеточной дисплазии) также является существенным фактором риска малигнизации, при этом их распространенность среди белой расы у детей достигает 7%, у взрослых — от 1,8% до 5% [229; 216].

Трансформация меланоцитов в клетки злокачественной меланомы — сложный процесс, в котором играют роль генетические факторы, ультрафиолетовое облучение и опухолевое микроокружение. Роль ультрафиолетового излучения в этиологии меланомы опосредуется как прямым повреждением ДНК через формирование продуктов фотолиза, так и образованием активных форм кислорода [115].

Из общей группы доброкачественных опухолей меланоцитарного генеза, основываясь на биологических особенностях указанных новообразований выделяют лентигиозную меланоцитарную дисплазию. Всемирная Ассоциация Национальных Институтов определила раннюю меланому или синдром множественных атипичных невусов (диспластический невус) как FAMM (Familial Atypic Mole Melanoma Syndrome) синдром. По данным WHOMP (the World Health Organization Melanoma Program) малигнизация невуса отмечается в 35% случаев у пациентов с FAMM синдромом и 17% со спорадическими диспластическими невусами [50].

В соответствии с классической концепцией развития меланоцитарных невусов, пограничный, сложный и интрадермальный невусы представляют собой разные стадии патологического процесса [213]. У этого подхода есть как сторонники, так и противники. Есть исследования доказывающие, что интрадермальные невусы развиваются из меланоцитарных клеток-предшественников, которые скапливаются в определенных участках кожи (например, в основании волосяных фолликулов) [142]. В проведенных исследованиях показано, что единичные меланоцитарные клетки в небольшом количестве все время присутствуют в соединительной ткани кожи взрослого человека [90]. Поэтому традиционное гистологическое разделение невусов на «пограничные», «сложные» и «интрадермальные» достаточно условно, поскольку в пограничных невусах часто наблюдается пролиферация интрадермальных меланоцитов, и, наоборот, исключительно редко в интрадермальных невусах не наблюдается пролиферации меланоцитов в базальном слое эпидермиса [229]. Таким образом, известно, что меланоцитарные невусы (особенно атипичные

варианты) являются предикторами (в ряде случаев возможно и предшественниками) меланомы кожи. Только их клиническая оценка недостаточна для определения прогностического значения, а гистологические исследования не подходят для целей скрининга в связи с инвазивностью метода. Неинвазивные методы оценки распределения меланоцитов в коже могли бы значительно улучшить раннюю диагностику и оценку риска малигнизации.

В опубликованном в 2017 году мета-анализе 1832 исследований об ассоциации меланомы кожи и невуса, проведенных по всему миру, установлено, что данные варьируют у разных авторов, но большинство меланом возникает *de novo*, и только в одной трети случаев меланома развивается на фоне существующего невуса [172].

У меланомы кожи много клинических двойников, которые широко распространены в популяции и могут представлять сложности для визуальной клинической дифференциальной диагностики, такие как себорейный кератоз, гемангиомы [224; 182; 151; 147; 122; 140]. Особенные диагностические сложности представляет меланоакантома - редкая гистологическая разновидность себорейного кератоза с большим содержанием коричневого пигмента, которая является доброкачественной смешанной опухолью из меланоцитов и кератиноцитов. С себорейным кератозом также имеет большое сходство базалиома, причем не только по клиническим, но и по гистологическим признакам [131]. Следует также отметить, что множественный себорейный кератоз является в определенной степени и маркером злокачественных новообразований экстракутанных локализаций, встречаясь почти в два раза чаще в группе онкологических больных по сравнению с популяцией в целом [31].

Затруднена ранняя диагностика десмопластической меланомы — это вариант веретеноклеточной меланомы, обычной локализацией которой являются участки с хроническими солнечными ожогами у лиц пожилого возраста, из-за отсутствия пигмента и преобладания дермального компонента в структуре. В диагностике десмопластической меланомы имеются большие не только клинические, но и гистологические трудности. При анализе гистологических препаратов

десмопластическая меланома может быть ошибочно принята за различные варианты доброкачественных и злокачественных немеланоцитарных веретеноклеточных опухолей. Часть опухолей имеет преимущественно десмопластический инвазивный компонент (более 90%), другие показывают смешанные свойства десмопластической меланомы и недесмопластической меланомы [83].

Гистологически инвазивная МК разделяется на четыре типа: злокачественная лентиго меланома, поверхностно распространяющаяся меланома, акральная лентигиозная меланома и нодулярная меланома. Гистологические подтипы МК не являются факторами, серьезно влияющими на прогноз. Намного большее значение имеет толщина опухоли, наличие изъязвления и т.д. [19; 30].

Злокачественная лентиго меланома обычно развивается на лице у пожилых лиц, перенесших солнечные ожоги и выглядит как плоское, темное, вариабельно-пигментированное образование с неровными краями и анамнестически медленным ростом. Из-за медленного роста пациенты обращаются к специалистам поздно, но прогноз обычно более доброкачественный чем у других подвидов меланом, однако оперативное лечение ее затруднено из-за локализации чаще на лице. Наиболее часто встречающийся вид меланомы кожи — поверхностно-распространяющаяся меланома. Ее развитие не всегда связано с солнечными ожогами в анамнезе. Горизонтальная фаза роста этого вида меланомы на определённом этапе может перейти в вертикальную с инвазией вглубь тканей. Акральная лентигиозная меланома чаще всего встречается у лиц негроидной расы, диагностируется чаще на поздних стадиях из-за того, что принимается за под ногтевую гематому.

Для узловой меланомы характерно раннее развитие вертикального роста. Узловая меланома составляет до 14% от всех инвазивных МК, при этом она обуславливает до 43% всей смертности от меланомы; для сравнения поверхностно-распространяющиеся меланомы составляют 56% от инвазивных меланом, но обуславливают лишь 30% всей смертности. Частота встречаемости узловой меланомы нарастает на 3,8% в год для мужчин и 2,5% в год для женщин. По данным

литературы треть пациентов, погибших за период наблюдения, имели «толстые» опухоли (толщина более 4 мм), из них у 61% была узловая меланома [154].

1.2 Современное состояние заболеваемости меланомой кожи и организация ее раннего выявления

Злокачественные новообразования кожи постепенно выходят на лидирующие позиции в структуре онкопатологии в России, ряде европейских стран и США [60; 57; 201; 67; 80; 76]. Так, в 2007 году в России ЗНОК были на 3-м месте по частоте встречаемости у мужчин, достигнув 9,8% в общей структуре онкопатологии, а у женщин вышли на второе место — 13,6% [45]. В целом по РФ в 2007г. ЗНО кожи (с меланомой) по данным официальной статистики занимали 2 место в структуре онкологической заболеваемости населения РФ, составляя 13,4% [63], в 2009 — уже 13,5%; в 2010 — 14% [62], что свидетельствует о все возрастающем росте доли ЗНОК в структуре онкозаболеваемости. С 2000 по 2010 год в России заболеваемость населения ЗНО кожи увеличилась с 33,15 до 45,22 случаев на 100 000 населения, при этом прирост за 10-летний период достиг 36,4% [60].

Заболеваемость меланомой во всем мире возрастает, однако в некоторых странах наблюдается противоположная тенденция — например, в Норвегии при сравнении периода 1970-1989 годов и 1990-2009 годов выявилось снижение заболеваемости меланомой, причем только в возрастной группе 15-54 лет, в более старшем возрасте сохранилась тенденция по увеличению заболеваемости меланомой [162].

Что касается собственно злокачественных новообразований кожи (ЗНОК), то наиболее высока заболеваемость ими в регионах с высокой солнечной инсоляцией: в Техасе (США) и в Австралии. По данным ВОЗ 2007 года в Австралии была зафиксирована самая высокая в мире заболеваемость ЗНОК, при этом каждый год более 380 000 австралийцев получают лечение по поводу ЗНОК, и у двух из трех жителей Австралии в течение жизни развивается какой-нибудь рак кожи [139]. В

США на долю рака кожи приходится 1/3 всех злокачественных новообразований. Ежегодно регистрируется около 600 тыс. новых случаев рака кожи, из них почти 500 тыс. случаев базальноклеточного рака кожи и 100 тыс. — плоскоклеточной карциномы кожи. Число регистрируемых случаев ЗНОК в США непрерывно растет и с 1980 г. их ежегодный прирост составил 65%.

Обращает на себя внимание выраженная территориальная вариабельность доли ЗНОК в структуре злокачественных новообразований. Уровень и структура заболеваемости ЗНОК зависят от многих факторов: климатогеографических зон проживания, расовых и национальных особенностей населения, концентрации промышленности, которая обуславливает антропогенную нагрузку на регион [35]. По мнению исследователей ВОЗ, рост заболеваемости ЗНОК во многом обусловлен интенсивным воздействием на человека неблагоприятных факторов окружающей среды [4]. В России наиболее часто ЗНОК встречаются в южных регионах и областях, но с 1999 г. неуклонный рост заболеваемости наблюдается также у северян, при этом «грубые» показатели заболеваемости стабильно и значительно выше у женщин, чем у мужчин, а заболеваемость повышается пропорционально возрасту с максимальными значениями в возрасте старше 60 лет [7]. Согласно данным Рукши Т.Г. и соавторов в России 73% всего населения проживают в условиях постоянного превышения в 5-10 раз предельно допустимых концентраций токсических веществ в атмосферном воздухе, поэтому прогноз дальнейшего роста заболеваемости ЗНОК, является весьма обоснованным. В Красноярском крае ЗНОК занимают третье место среди онкологических заболеваний у мужчин и второе среди онкологических заболеваний у женщин (7,6 и 12,0% соответственно среди всех выявленных злокачественных новообразований в 2005 г.). В 1999 г. данная патология в крае составляла 16,4 случая на 100 тыс. населения, в 2005 г. — 27,1. За период с 1999 по 2005 г. заболеваемость ЗНОК в Красноярском крае увеличилась в 1,7 раза [48]. В Кировской области по данным 2010 года заболеваемость ЗНОК вышла на первое место у женщин (19%) и на третье место у мужчин (10,4%) — после злокачественных новообразований легкого и желудка, при этом за период с 2005 по 2010 годы заболеваемость ЗНО кожи

возросла с 38,8 до 52,4 на 100 000 населения (по данным ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Кировской области») [59].

По информации Управления Роспотребнадзора по Свердловской области в 2009 году ЗНОК вышли на второе место в структуре онкопатологии (составляя 10,8% от всех диагностируемых злокачественных новообразований), а в 2010 году аналогичный показатель уже достиг 11,3%, в 2011 году — 11,8%. В таких насыщенных промышленностью городах, как г. Каменск-Уральский и г. Асбест, ЗНОК занимали первое место (13,2% и 17% по данным 2011 года соответственно). По данным социально-гигиенического мониторинга злокачественных новообразований на территории города Асбеста в 2011 году отмечен рост случаев рака кожи в 6 раз.

Показатели распространенности и заболеваемости меланомой кожи отличаются неуклонным ростом. В структуре заболеваемости ЗНО кожи доминирует базальноклеточная карцинома. За время жизни он поражает как минимум каждого третьего представителя европеоидной расы [23; 44].

Меланома кожи занимает третье место по частоте встречаемости среди новообразований кожи, но при этом МК принадлежит первое место по смертности от ЗНО кожи [86]. Еще более значительным вклад МК выглядит с точки зрения популяционной статистики: составляя не более 4% от всех новообразований кожи, она обуславливает до 80% летальности в онкодерматологии [23; 167].

Меланома кожи еще 40-50 лет назад была сравнительно редким заболеванием в большинстве стран мира. Однако за истекшее время частота возникновения этой болезни значительно увеличилась и продолжает неуклонно возрастать. По прогнозам специалистов, в XXI веке во всем мире ожидается существенное повышение заболеваемости [150; 70; 38]. Среднегодовой темп прироста заболеваемости этой опухолью в мире составляет около 5% (в США — 4%, в России — 3,9%), варьируя от 2,6 до 11,7% [9] и может считаться одним из самых высоких среди всех злокачественных опухолей, кроме рака легкого [8]. Так, грубый показатель распространенности среди населения России меланомы кожи увеличился за 1982- 2002 гг. на 125% [48]. С 2000 по 2010 год в России

заболеваемость населения МК по данным официальной статистики увеличилась с 4,39 до 5,93 случаев на 100 000 населения, при этом прирост за 10-летний интервал достиг 32,9% [61]. При оценке долгосрочных линий трендов заболеваемости МК и другими ЗНОК можно четко проследить тенденцию по увеличению доли МК и некоторому снижению доли других ЗНОК [199].

Заболеваемость МК колеблется от 1 до 55 случаев на 100 тысяч человек в год, в зависимости от географического расположения, поведенческих особенностей и расовой принадлежности изучаемой популяции. Индивидуальный риск данной патологии составляет примерно 2%. Меланома характеризуется весьма агрессивным течением и резистентностью к стандартной цитостатической терапии, поэтому 5-летняя выживаемость больных с метастатическим процессом находится в пределах 10-15% [116; 161]. Смертность от меланомы составляет примерно 0,74% всех случаев смерти от злокачественных опухолей.

Первое место по заболеваемости МК принадлежало Австралии по данным 2001 года, второе — Новой Зеландии. Показатели заболеваемости МК, стандартизованные по возрасту, составляли в 2001 году 55,2 на 100 тыс. мужчин и 38,3 на 100 тыс. женщин, при этом отмечалась выраженная территориальная динамика [129]. В австралийском штате Виктория, по данным 2004 года, заболеваемость МК составила 30,5 и 24,1 на 100 тыс. мужчин и женщин соответственно, при этом пожизненный риск заболевания достигал 1 на 31 мужчину и 1 на 39 женщин. В Новом Южном Уэльсе заболеваемость МК составляла в 2003 году 58,2 на 100 тыс. мужчин и 37,6 на 100 тыс. женщин [158]. В Австралии МК является четвертым по частоте встречаемости ЗНО у мужчин, и третьим — у женщин, при этом за период с 1982 по 2004 частота встречаемости МК возрасала на 1,6% у женщин и на 3,2% — у мужчин [139]. В 2007 году в Австралии было зарегистрировано 10342 новых случая МК (четвертое место по частоте среди всех злокачественных новообразований в Австралии), и 1279 смертей в результате МК, при этом МК является ЗНО кожи, которая чаще всего поражает молодых людей в Австралии [199].

Меланома кожи — пятая по распространенности опухоль в США. Ученые Национального института рака США прогнозировали, что в 2012 году диагноз МК будет поставлен 76250 жителям США (44250 мужчинам и 32000 женщинам), при этом 9180 человек умрет от меланомы кожи. За период с 2005 по 2009 годы в США средний возраст больных с впервые диагностированной МК составлял 61 год. Из всех больных в 0,6% случаев диагноз ставился в возрасте до 20 лет, 6,8% — между 20 и 34 годами, 10,7% — 35 и 44 годами, 18,2% — 45 и 54 годами, 21,6% — 55 и 64 годами, 18,8% — 65 и 74, 16,7% — 75 и 84 годами, и 6% — старше 84 лет [130]. Заболеваемость с поправкой на возраст составила 21 на 100 тыс. населения в год (27,2 среди мужчин и 16,7 среди женщин), при этом заболеваемость среди белых американцев была в среднем в 20 раз выше по сравнению с другими этническими группами (отчет Surveillance, Epidemiology, and End results, 2012).

В Великобритании по состоянию на 2010 меланома кожи была пятым по распространенности злокачественным новообразованием, составляя 4% всех новых случаев злокачественных новообразований (Cancer Research UK, 2012). Из 12818 новых случаев МК была диагностирована у 48% мужчин и у 52% женщин. Заболеваемость соответственно составила порядка 20 случаев на 100 тыс. мужского населения и 21 случай на 100 тыс. женского. Стандартизованные показатели заболеваемости среди мужчин были значительно выше в Уэльсе по сравнению с другими регионами Великобритании, а в Северной Ирландии показатели существенно ниже, при этом среди женщин подобных различий не наблюдалось. С 1980 года по 2010 год заболеваемость меланомой в Великобритании среди мужчин увеличилась в 7 раз, среди женщин — в 4 раза. Пожизненный риск развития МК в Великобритании, рассчитанный по данным 2008 года, составляет 1 случай на 61 мужчину и 1 случай на 60 женщин соответственно [102].

Частота МК возрастает с приближением к экватору, однако некоторые исследования указывают на наличие ряда отклонений от общей тенденции, особенно в Европе. Действительно, в Европе наблюдается обратная зависимость частоты МК от географической широты. Наиболее высокие показатели зарегистрированы в Норвегии — 3,4% у мужчин и 4,5% у женщин от всех

злокачественных опухолей кожи, в Швеции — 2,2% и 2,6%, в Дании — 1,7% и 2,6% соответственно. Заболеваемость населения во Франции составляет 9,0 случаев на 100 тыс. населения, в странах центральной Европы — 12,0, а в Швеции — 15,5 [189; 118; 225]. Анализ первичной МК в Италии с 1975 по 2000 годы показал, что заболеваемость увеличивалась на 10% каждый год [235].

В 1994 г. в Российской Федерации заболеваемость МК среди мужчин составила 2,4 случая на 100 тыс. населения, среди женщин — 2,8; а к 2002 году заболеваемость у мужчин возросла до 3,0, у женщин до 3,5 на 100 тыс. населения. По данным популяционного ракового регистра Санкт-Петербурга, в 1996 г. удельный вес мужчин, страдающих меланомой кожи, среди всех больных злокачественными опухолями составил 1,4%, женщин — 1,8% и всего за 6 лет увеличился почти двукратно [63]. По данным 2000 года, в России ежегодно меланомой кожи заболевали свыше 5700 человек и более 2200 человек умирали [63]. Средний возраст больных МК в 1997 году составлял 40-50 лет [58]. Наряду с увеличением заболеваемости МК в Российской Федерации (с 2,89 на 100 тысяч населения в 1990 году до 5,0 в 2001 г.), отмечался рост интенсивного показателя смертности от этой опухоли кожи, который в 1999 году составил 1,55 на 100 тысяч населения (1,44 — для мужчин и 1,65 — для женщин), а 2000 году — 1,75 (1,65 — для мужчин и 1,83 — для женщин). Исследования свидетельствуют о том, что заболеваемость МК в России нарастает в два раза интенсивнее других новообразований. К 2004 году показатель заболеваемости МК мужчин в России составил 3,4 случая на 100 тыс. населения, женщин — 4,0 случая на 100 тыс. населения [7].

В отечественных исследованиях в области онкодерматологии отмечается, что в России (как и в странах Европы) имеется выраженная территориальная вариабельность уровня заболеваемости МК [11; 36]. В динамике с 1990 по 2007 г. уровень заболеваемости МК в Хабаровском крае у мужчин и женщин в возрастных группах 0-39 и 40-49 лет оставался практически стабильным, в возрастной группе 50-59 лет отмечался рост заболеваемости, наиболее выраженным он был в 60-69 лет [41].

Летальности от меланомы кожи в России в 2000 г. составляла 1,4 случая на 100 тыс. населения, к 2004 году возросла до 1,6 [9]. Из числа пациентов с впервые в жизни установленным диагнозом меланомы 33,5% имели позднюю (III–IV) стадию опухоли, и половина из них умерли в течение первого года с момента установления диагноза [32].

За период с 2000 по 2006 год в Уральском ФО был зарегистрирован самый высокий в России прирост показателя распространенности МК — 49% [43]. В Свердловской области в структуре выявляемых злокачественных новообразований кожи первично-множественная меланома регистрировалась у 3,73% больных, сочетание рака кожи и меланомы — в 6,71% случаев. Среди впервые признанных инвалидами по меланому кожи 51,78% больных находились в трудоспособном возрасте, в том числе 20,65% в молодом, 0,44% — в детском [39].

Онкоэпидемиологическая ситуация в Свердловской области в 1999–2008 годах характеризовалась рядом неблагоприятных тенденций: прогредиентным ростом заболеваемости населения опухолями кожи, высоким удельным весом МК в нозологической структуре всех злокачественных новообразований кожи. [26].

Многие исследователи отмечают, что своевременность диагностики меланомы кожи, особенно ранних форм, нельзя признать удовлетворительной [9; 28; 188]. Сохраняется высокой доля больных, выявленных в запущенных стадиях заболевания, несмотря на то, что кожа, является идеальным органом для ранней визуальной диагностики [2].

По данным авторов [208], до 72% меланом выявляется не врачами, а самими пациентами, их родственниками и друзьями. По мере роста настороженности пациентов они обращаются со все более тонкими МК. Доля лиц, обратившихся с тонкой (толщиной менее 0,75 мм) МК, среди пациентов, активно осматривающих кожный покров составляет до 85%, в то время как среди случайных находок — лишь 71,2%. Средняя толщина МК у пациента, выполняющего самоосмотры составляет 0,77 мм, у лиц, не следящих за состоянием кожи — 0,95 мм. В целом квалифицированный специалист способен установить диагноз МК при вдвое меньшей толщине новообразования. Как правило, пациенты, даже предварительно

проинструктированные, не выполняют полный осмотр всего кожного покрова (в 70% случаев как причина указывается недостаток времени, реже — заболевания, мешающие произвести 100% осмотр поверхности тела, недостаточное обучение врачом и другие), но при определенном навыке способны замечать увеличение размеров пигментных невусов от 2 мм в диаметре. Более 90% меланом, выявляемых при скрининге, имеют толщину менее 1,5 мм. Для пациентов с множественными меланоцитарными невусами рекомендуется использовать фотографии всего тела [208]. Базовая фотография всего тела рекомендуется как золотой стандарт дерматологического наблюдения за пациентами из групп риска [81].

В настоящее время большинство больных с опухолями кожи впервые обращаются к дерматологам, косметологам, хирургам общего профиля и другим специалистам, а не к онкологам [3]. Morton C.A., Mackie R.M. (1998) отмечают, что точность клинической диагностики у врачей, не являющихся онкологами, составляет лишь 37% [166]. Пациенты достаточно часто попадают к специалистам онкологам на тех стадиях злокачественного процесса, когда диагностика и последующее лечение даже самыми современными методами не приносит желаемых результатов, что вносит свой вклад в увеличение общих показателей смертности и снижение 5-летней выживаемости больных [20].

Ввиду исключительного многообразия клинической картины доброкачественных и злокачественных новообразований кожи, к ранней диагностике ЗНОК предъявляются совершенно особые требования. Клинический диагноз в повседневной дерматологической практике может быть установлен только опытным специалистом, который имеет соответствующую подготовку и длительное время занимается данной патологией [46]. Однако для того, чтобы пациент попал к такому специалисту, необходимо создание целой системы ранней диагностики, которая должна включать как повышение онкологической настороженности населения, так и меры по совершенствованию организации раннего выявления и диспансерного наблюдения больных с предопухоловой и злокачественной патологией кожи, по оптимизации структуры образовательных

программ общего усовершенствования по дерматовенерологии и тематического усовершенствования по онкодерматологии. Неудовлетворительный уровень знаний дерматовенерологов по дерматоонкологии, отсутствие практических навыков проведения дерматоскопии и диспансерного наблюдения больных с предраковыми заболеваниями кожи ограничивают проведение профилактики злокачественной трансформации предопухолевой патологии кожи, возможность активного выявления больных на ранних стадиях опухолевого процесса [39]. Как показали результаты исследования Eriksson H. и других, стадия, на которой выявляется ЗНОК, в значительной степени зависит от уровня образования пациента — соотношение рисков для II стадии против I стадии при выявлении в группе малообразованных лиц составляет 1,6 (95% ДИ = 1,5–1,7), III и IV стадии относительно I стадии — 2,3 (95% ДИ 1,8–2,9). У пациентов с низким уровнем образования риск летального исхода от МК был выше. Отношение рисков низкого против высокого уровня образования составлял 2,02 (95% ДИ 1,8–2,26), отношение рисков среднего против высокого уровня образования 1,35 (95% ДИ 1,2–1,51) [98]. Более высокая летальность у лиц с низким уровнем образования объясняется более поздними стадиями МК при выявлении.

В целом, чтобы скрининговые мероприятия были эффективными должно выполняться несколько критериев: заболевание должно быть достаточно распространенным, болезнь должна наносить существенный экономический ущерб (за счет высокой заболеваемости и/или смертности), было ясно естественное течение заболевания, раннее лечение должно сокращать издержки [101].

1.3 Применение метода дерматоскопии для дифференциальной диагностики новообразований кожи и раннего выявления меланомы

Дерматоскопия в настоящее время является ведущим скрининговым методом диагностики новообразований кожи. Метод основан на применении дерматоскопа с оптической системой с 10-30-кратным увеличением, встроенной подсветкой с использованием иммерсионной среды. Это позволяет проводить осмотр всех слоев

эпидермиса и дермы, и распознать *in vivo* мельчайшие структуры эпидермиса и сосочкового слоя дермы, которые неразличимы невооруженным глазом. Хотя существующие дерматоскопические признаки малигнизации пигментных образований не лишены моментов субъективной оценки, внедрение цифровых компьютерных технологий, сравнения полученных изображений с гистологически доказанными случаями архивной базы данных позволяют существенно повысить точность диагностики [9]. Основное применение метода дерматоскопии в повседневной практике — дифференциальная диагностика пигментированных новообразований кожи, раннее выявление меланомы кожи и базальноклеточной карциномы [16]. Одно только применение дерматоскопии по сравнению с осмотром невооруженным глазом позволяет увеличить чувствительность клинического обследования в плане выявления ЗНОК и предраковых состояний кожи с 54% до 79% [75; 17]. Чувствительность дерматоскопии в диагностике пигментированных эпителиальных новообразований кожи достигает 98,7% при специфичности 95% [131]. Дерматоскопия успешно используется за рубежом при диагностике ЗНОК, включая редкие формы злокачественных опухолей и дифференциальную диагностику с другими новообразованиями кожи и дерматозами, однако в России метод получил широкое распространение только в последнее десятилетие [53; 17]. Эффективность дерматоскопической диагностики зависит от опыта и квалифицированного обучения специалиста, но в обучении методу дерматоскопии отсутствуют стандарты [1]. Кроме того, применение дерматоскопии недостаточно подготовленным специалистом, может даже ухудшить результаты в сравнении с рутинным клиническим осмотром, но после соответствующей тренировки повышает чувствительность выявления меланомы, практически не влияя на специфичность [155].

Иранские исследователи [72], не находя значимых различий в чувствительности и специфичности дерматоскопии в сравнении с рутинными методами, отмечают, что ее применение оправдано в регионах с невысокой квалификацией специалистов из звена первичного контакта, а также для регионов с исходно низкой распространенностью меланомы.

В течение многих лет разными исследовательскими группами и центрами проводилась разработка различных диагностических алгоритмов, комбинирующих использование клинических и дерматоскопических методов, для более ранней диагностики ЗНОК — тестовые системы «ДОКТОР», ABCD(E), Glazgow, «ФИГАРО», «Blinck» и другие [135; 136; 187; 53; 79; 9].

Первый дифференциально-диагностический алгоритм (Pattern analysis), основанный на изучении дермотоскопических признаков доброкачественных и злокачественных пигментных опухолей кожи, был представлен в 1987 г. группой ученых во главе с Н. Rehamberger [181]. В 1994г. W. Stolz с соавторами модифицировали клиническое правило ABCD. Согласно настоящему правилу каждый признак (ассиметрия, границы новообразования, цвет, дермотоскопические структуры) имеет определенное количество баллов, которое умножается на соответствующий коэффициент. При применении дерматоскопического правила ABCD рассчитывается общий диагностический индекс, величина которого, как показали исследования и практический опыт, менее 4,75 балла соответствует доброкачественному образованию, от 4,75 до 5,45 — потенциально злокачественному образованию, более 5,45 — злокачественному образованию.

Было показано, что, как и в любом правиле, в ABCD есть исключения. Так меланоцитарные невусы с лентигиозным компонентом не могут быть достоверно классифицированы при клиническом и дерматоскопическом исследовании и часто выглядят как подозрительные на злокачественное перерождение. Ложноположительное заключение также возможно при оценке меланоцитарного невуса с глобулами или невуса с папиломатозной поверхностью. Невусы Спиц/Рида, врожденные меланоцитарные невусы, рецидивные меланоцитарные невусы, злокачественное лентиго могут иметь высокий дерматоскопический индекс. Невусы, расположенные на лице, ладонях, подошвах, слизистых оболочках не могут быть надежно проанализированы с помощью правила ABCD. Таким образом, использование этого правила не гарантирует диагностику всех меланом, особенно таких, как беспигментные меланомы, глубокие нодулярные меланомы,

которые имеют индекс менее 5,45. В подобных случаях стали использовать дополнительные дерматоскопические критерии, такие как регрессивные структуры, молочно-красные зоны, атипичные кровеносные сосуды, что позволяло установить правильный диагноз при диагностике ранних малых форм меланом.

Другим вариантом оценки дерматоскопического исследования стал 7-балльный алгоритм [69], который рассчитывается по сумме баллов за выявляемый при дерматоскопии каждый признак: атипичная пигментная сеть (2 балла), бело-голубая вуаль (2 балла), атипичный сосудистый рисунок (2 балла), полосы неправильной формы (1 балл), структуры регресса (1 балл), неравномерная пигментация (1 балл), точки/глобулы неправильной формы (1балл). Сумма баллов более 2 расценивается как подозрение на меланому.

Еще одним вариантом оценки результатов, полученных при дерматоскопии, является 11-балльная шкала [159]. Анализ результата, оцениваемый как подозрение на меланому, проводится при отсутствии 2-х отрицательных признаков (монохромность, симметричность) и наличии одного из 9-ти положительных признаков (бело-голубой «вуали», множества коричневых точек, радиально расположенных псевдоподий, рубцовоподобной депигментации, периферических черных точек и глобул, полихромности, множественных голубых и серых точек, расширяющейся сети).

Диагностический алгоритм 3-балльной системы оценки [198] рекомендуется как метод скрининга и для менее опытных специалистов. Результат оценивается по наличию любых 3-х признаков (асимметрия пигментации и структур по одной или двум перпендикулярным осям, атипичная пигментная сеть, бело-голубые структуры). Выявление 2-х признаков (2 балла) указывает на риск меланомы, 3-х — на очень высокую вероятность МК.

С развитием цифровых технологий к диагностическим алгоритмам добавились методы компьютерной обработки изображений, полученных в ходе дерматоскопии (имидж-анализ), а также различные методы повышения информативности собственно дерматоскопической картины — цифровая дерматоскопия [46]. Кроме того, были апробированы методики выполнения

цифровых фотографий кожных изменений на этапе первичного звена с последующей пересылкой в региональный дерматологический центр для консультации. Было показано, что независимая консультация изображения тремя дерматологами не уступает по качеству диагностики личному осмотру дерматолога [204].

Интересные результаты были получены при проведении крупного мета-анализа по сравнению диагностических возможностей рутинного осмотра, дерматоскопии, конфокальной микроскопии (Melanoma: draft evidence review, 2015): с высокой достоверностью дерматоскопия оказалась более чувствительной и специфичной при верификации диагноза «меланома» — «не меланома», чем клиническое обследование. Конфокальная микроскопия оказалась более чувствительной, чем дерматоскопия, но менее специфичной в верификации диагноза [127]. В другом мета-исследовании [125] было показано, что чувствительность правила ABCD для дерматоскопии составила 85% (доверительный интервал 73-93%), специфичность 72% (доверительный интервал 65-78%); чувствительность 7-балльного алгоритма для дерматоскопии составила 77% (доверительный интервал 61-88%), специфичность — 80% (доверительный интервал 59-92%).

Имеются исследования о положительном опыте комбинации дерматоскопии и конфокальной микроскопии для диагностики меланом [153] — из дерматоскопических критериев наибольшую значимость имели атипичные сетчатые структуры и неравномерная пигментация (отношение рисков 11,1, 95% доверительный интервал 1-119,9 и отношение рисков 6,5, доверительный интервал 1,1-37, соответственно). При конфокальной микроскопии наличие педжетоидных клеток было независимым предиктором меланомы (отношение рисков 38,5, 95% доверительный интервал 3,9-379,6). Сводная оценка с помощью обоих методов показала более высокие уровни чувствительности и специфичности (95,2% и 82,4% соответственно), чем у каждого из методов по отдельности.

Дерматоскопия позволяет выявлять высокоспецифичные для МК признаки. Так, в американском исследовании [218] применялась дерматоскопия в

поляризованном свете для 1507 гистопатологически подтвержденных новообразований, при этом оценивалось наличие симптома блестящих белых полос. Среди 1057 меланоцитарных новообразований симптом блестящих белых полос наблюдался при 22% меланом, и 1,6% доброкачественных новообразований.

1.4 Применение метода спектрофотометрического интрадермального анализа для диагностики новообразований кожи

Спектрофотометрический внутридермальный анализ (СИАскопия) является современным методом неинвазивного изучения поверхностных слоев кожи. В процессе спектрофотометрического мультиспектрального сканирования кожи с последующей компьютерной обработкой параметров отраженного света формируются карты (изображения) распределения поглощающих свет хроматофоров (меланина, гемоглобина, коллагена) в эпидермисе и дерме [165]. Получаемые изображения дают ценную информацию о наличии и распределении пигментированных структур и коллагена в разных слоях кожи на глубине до 2 мм, а их последующая обработка с применением разнообразных программных алгоритмов позволяет с высокой чувствительностью и специфичностью диагностировать различные пигментные образования кожи, включая злокачественные [132; 123].

Существует контактный и бесконтактный методы СИАскопии. Контактная СИАскопия проводится с применением специальной аналоговой камеры, которая прикладывается к участку кожи (примерно 12x12 мм) для получения снимков крайне высокого разрешения. Контактный принцип метода позволяет получить информацию обо всех типах структур на максимальной для метода глубине. В последнее время была предложена методика бесконтактной СИАскопии [219], которая позволяет без потери точности метода избежать прямого контакта с кожей (а значит, и потенциально злокачественным новообразованием), что особенно важно для высокоаггрессивных ЗНОК. Сравнение данных контактной СИАскопии и гистологической верификации показало, что точность бесконтактной методики

достигает 99% (снижение обусловлено несколько худшим распознаванием дермального меланина за счет ограничений, накладываемых разрешающей способностью цифровой камеры) [221]. Тем не менее, была подтверждена высокая степень корреляции между методиками контактной и бесконтактной СИАскопии на всех фенотипах кожи, а также корреляция с гистологическим данными по содержанию и распределению в коже меланина и гемоглобина [156].

Принцип метода СИАскопии основан на взаимодействии лучей света со структурами кожи. Использование нескольких пучков фокусированного света с разной длиной волны позволяет оценить, как каждый из них взаимодействует (поглощает или отражается) с разными структурами кожи [88]. В связи с тем, что кожа имеет многослойное строение, а также тем, что вышеописанные хроматофоры кожи имеют стабильные спектральные характеристики, стало возможным создание моделей, которыми описывается поведение пучка с определенной длиной волны внутри кожи [165].

Метод СИАскопии интересен тем, что в нем используется математическое решение, обратное широко применяемому ранее методу прогнозирования цвета кожных покровов в зависимости от процессов, происходящих в коже (кровенаполнение, перераспределение пигментов и т.п. [133]. Фактический материал, набранный в таких исследованиях, позволил собрать теоретическую базу для обратного процесса — предсказания структуры кожи по спектрофотометрической картине. Калиброванные соответствующим образом цифровые фотографии, полученные в красной, зеленой, голубой и инфракрасной частях спектра, анализируются на предмет распределения разных хроматофоров в плоскости (по поверхности кожи). Кроме того, существует возможность косвенно оценить их взаимное расположение (например, наличие меланина в дерме или эпидермисе). На основании распределения меланина возможно построение имиджей пигментных кожных образований (включая меланоцитарные опухоли), выявление дефектов в распределении коллагена, очагов акантоза, а по распределению гемоглобина дают возможность судить о капиллярной сети и ее дефектах [222]. СИАскопия не является прямым методом дерматоскопии. Для

создания каждого СИАскана создаются сотни моделей различных комбинаций взаимного расположения и концентрации меланина, гемоглобина, коллагена, а также интрадермального меланина. Каждая такая модель представляет проект того, как камера СИАскопа реагирует на ту или иную комбинацию хроматофоров. СИАскан является цифровой картой кожи, где каждая точка изображения представляет собой результат поглощения и отражения пучка света определенной комбинацией хроматофоров. На эту карту накладывается модель для «расшифровки», что позволяет получить из одной карты несколько изображений, представляющих собой модель распределения того или иного хроматофора в коже (цветное изображение, поверхностный меланин, интрадермальный меланин, кровеносные сосуды (гемоглобин), коллаген).

Значительно больший объем и информативность данных, получаемых при СИАскопии по сравнению со стандартной дерматоскопией, а также возможность использования метода с использованием компактных приборов в условиях первичного звена здравоохранения [95] могут быть основанием для разработки высокоэффективного скринингового метода для ранней диагностики ряда ЗНОК и различных заболеваний кожи. Оценивая чувствительность и специфичность СИАскопии и дерматоскопии в сравнении с клиническим обследованием в диагностике немеланомных раков кожи было показано преимущество дерматоскопического метода [121]. Изначально предназначенная для ранней диагностики меланомы кожи, СИАскопия вскоре доказала свою высокую чувствительность и специфичность для диагностики других ЗНОК [205; 206]. В исследованиях [165] чувствительность и специфичность метода СИАскопии в диагностике пигментных ЗНОК достигала 96,2 и 56,8 соответственно для определения интрадермального меланина. При диагностике интрадермального гемоглобина чувствительность метода достигала 75,0, при обнаружении очагов поражения с отсутствием коллагена («коллагеновые дыры») чувствительность и специфичность достигали 78,8 и 74,0 соответственно.

Наличие меланина в коже при СИАскопии является самым чувствительным признаком, свидетельствующим об проникновении поражения в папиллярную

дерму. Для злокачественных поражений характерно сочетание появления меланина в дерме с «коллагеновой дырой», что свидетельствует о разрушении папиллярной дермы опухолью. Гемоглобиновые СИАсканы способны выявить очаги воспаления и вазодилатации (эритематоз), которые сопровождают поражения кожи. Наличие эритематоза характерно для ЗНОК, но может наблюдаться при доброкачественных процессах [159].

Несмотря на то, что метод СИАскопии был разработан более 10 лет назад, он не получал широкого распространения в связи с тем, что первоначальные диагностические алгоритмы (а следовательно, и модели, с которыми прибор сравнивал СИАсканы) были разработаны на узкоспециализированной популяции пациентов со ЗНОК, наблюдавшихся дерматоонкологами, и попытки их использования в более широких популяционных условиях приводили к недостаточно высокой специфичности метода при крайне высокой чувствительности [160; 207]. Такие операционные характеристики характерны для скрининговых методов. Это вызывало обоснованную критику со стороны потенциальных пользователей и потребовало пересмотра концепции СИАскопии как скринингового метода для популяции в целом.

В последние годы наступило понимание того, что при использовании в условиях более разнородной популяции (общая врачебная практика, общий dermatологический прием, косметологические прием и т.п.) исходный, предложенный в 2002 году, алгоритм для СИАскопии, работал недостаточно эффективно в связи с большей распространенностью себорейных кератозов и гемангиом в общей популяции [114; 110]. Разработка и внедрение алгоритма Primary Care Scoring Algorithm (PCSA) показали, что с учетом особенностей общей популяции у СИАскопии есть большое будущее в качестве скринингового метода в дифференциальной диагностике опухолей кожи и раннем выявлении ЗНОК [220].

В частности, алгоритм PCSA, являясь двухэтапным, позволяет с высокой степенью чувствительности и специфичности на первом этапе выделить характеристики себорейного кератоза и гемангиомы [95]. Специфическими особенностями себорейного кератоза были белые точки на коллагеновом

СИАскане (аналоги милиумподобных кист при дерматоскопии), а также мозговидный рисунок на СИАскане с общим меланином. Гемангиомы относительно легко выделяются по наличию эритроцитарных «лакун» на СИАскане распределения гемоглобина. Таким образом, эти исследования показали, что СИАскопия может использоваться не только для диагностики меланомы и других ЗНОК, но и других новообразований кожи [207].

При всей универсальности применения СИАскопии особое внимание следует обращать на изменения, локализующиеся на ногтях, рубцах, слизистых оболочках, коже скальпа, акральной коже, так как получаемые СИАсканы оцениваются по особому алгоритму [209]. Для этих зон наиболее характерны элементы в виде параллельных гребней, связанными с неправильно распределенными пигментированными точками или глобулами, особенно в сочетании с неравномерной диффузной пигментацией. Преобладание параллельных гребней характерно для меланом малых размеров (и соответственно меньшей толщины по Breslow). У акральных меланом могут встречаться доброкачественные элементы, такие как параллельные борозды и фибрillлярные участки, но они как правило локализуются на ограниченном участке.

Существующее мнение о том, что в период беременности происходит увеличение количества пигментных невусов, а часть из них может озлокачествляться, не подтвердилось. При СИАскопическом контроле меланоцитарных невусов во время беременности было установлено, что 2,1% увеличились в размерах, а 1,3% уменьшились, достоверных отличий от контрольной группы выявлено не было [231], случаев малигнизации среди опытной и контрольной групп не было.

Немаловажным критерием для оценки метода диагностики является хорошая доступность для освоения СИАскопии: так при сравнении групп врачей общей практики, имеющих специализацию по дерматологии или опыт проведения дерматоскопии, с коллегами, не имеющими такого опыта, выяснилось, что несмотря на различный опыт до обучения методике СИАскопии, после обучения достоверных различий в качестве диагностики между ними выявлено не было

[223]. Кроме того, после обучения специалистов время на оценку СИАсканов сокращается с 22 минут до 18 минут и точность диагностики повышается на 10%, которая до обучения составляла 73,8%) [230].

СИАскопия успешно используется в диагностике идиопатической кожной гиперхромии орбиты. Verschoore M. и соавторами было выявлено, что распределение меланина в коже при этом заболевании имеет весьма характерную картину, резко отличающуюся как от паттерна нормальной кожи, так и от других пигментных поражений [217].

В английском исследовании [169] было показано, что проведение СИАскопии псoriатических бляшек в раннем периоде после фототерапии позволяет выявить характерные признаки, которые прогнозируют необходимость проведения последующих циклов и исход терапии. Изучение патогенеза хронического раневого процесса показало [196], что результаты СИАскопии хорошо коррелируют с гистологической картиной при хроническом раневом процессе. Это позволяет избежать травматичных методов диагностики. Проведение СИАскопии эффективно для контроля при лечении гиперпигментации [141], причем особую ценность представляет то, что СИАскопия дает информацию не только о распространенности, но и об уникальном распределении меланина в коже.

Несмотря на описанные выше возможности и перспективы СИАскопии как неинвазивного метода диагностики поражений кожи, в настоящее время существуют лишь единичные исследования и публикации на эту тему, что определяет актуальность дальнейшего изучения диагностических возможностей и масштабов практического использования метода в дерматологии и онкологии.

1.5 Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия в диагностике новообразований кожи

В последние годы одним из методов неинвазивного обследования кожи стала конфокальная лазерная сканирующая микроскопия (КЛСМ). В условиях *in vivo*

КЛСМ отображает в реальном времени микроанатомические кожные структуры. В сочетании с клинической оценкой и дерматоскопией, КЛСМ становится ценным дополнительным инструментом для неинвазивной диагностики опухолей кожи [93].

Конфокальная микроскопия позволяет получить изображение эпидермиса и поверхностной части дермы. Как и дерматоскопия, КЛСМ за счет получения изображения в горизонтальной плоскости, позволяет оценить патологические изменения тканей кожи. При конфокальной микроскопии контрастное изображение получается за счет различий в индексе преломления органелл и других клеточных микроструктур, которые выглядят более светлыми на фоне подлежащих структур [113].

Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия — многообещающий практический инструмент для диагностики и наблюдения пигментированных и непигментированных новообразований кожи [65]. КЛСМ показывает горизонтальные слои кожи с максимальной глубиной 350 микрон. Очень важным представляется тот факт, что разрешение, которое дает КЛСМ при изучении кожи, вполне сравнимо с таковым при гистологическом исследовании — латеральное разрешение составляет менее 1 мкм, а вертикальное — от 3 до 5 мкм [186].

Принимая во внимание все исследования по КМ, касающиеся диагностической точности при меланоцитарных новообразованиях кожи (в том числе МК), чувствительность и специфичность метода составляет приблизительно 90% и 86% соответственно [112; 144; 178].

КЛСМ может использоваться не только для диагностики, но и для выбора места биопсии, оценки границы новообразования перед хирургическим лечением и при контроле за ответом на консервативные методы терапии [89].

«Гистологичность» метода конфокальной микроскопии позволяет при диагностике оперировать практически теми же особенностями структуры ткани, как и при гистологическом исследовании. Так, в 2007 году [178] было проведено масштабное исследование особенностей КМ при меланоме и меланоцитарных невусах, которое позволило определить три главных компонента при анализе

изображений, что позволяет провести дифференциальную диагностику. Сосочки с нечетко ограниченными контурами встречались в 90% случаев меланом и только лишь в 41% невусов, средняя или выраженная атипия встречалась у 73% меланом и 27% невусов. Клетки, распределенные в листоподобные структуры и нарушение сосочковой архитектуры базального слоя, было признаком высоко специфичным для меланомы, но имеющим низкий критерий чувствительности. Было подтверждено, что наличие неупорядоченных структур в эпидермисе является высокоспецифичным для меланомы [113], в то время как при невусах встречается упорядоченная структура типа «медовых сот» или «булыжной мостовой».

Одним из самых значимых критериев, отличающих меланому от невусов, является наличие педжетоидных клеток. Если в исследуемой области присутствовали такие клетки, риск злокачественности новообразования возрастал в 15 раз. Было выявлено, что при меланоме нарушалась структура дермо-эпидермального соединения, выявлялись бесформенные клетки, формирующие листовидные структуры, в то время как при невусах все структуры в новообразовании были организованы правильно. Наличие «гнезд» с четкой структурой в соединительном слое и эпидермисе отличали невусы от меланомы, хотя специфичность последнего наблюдения не очень высока [179]. Более поздние работы в аналогичном направлении [94] описывают высокодифференцированные участки в меланоцитарном новообразовании с dermatoskopическим паттерном, отличающимся от остального новообразования. Выявлено, что они являются предиктором меланомы, особенно, если сам участок — атипичный. При КЛСМ невус-ассоциированная меланома и меланома *in situ* имеют клеточную атипию (атипичные клетки в изоляции или формирующие гнезда) и нарушения архитектоники. В невусах при КЛСМ определяется типичный глобулярный узор с плотными гнездами без признаков атипии. Таким образом, при КЛСМ удается достаточно точно разграничивать начальные формы меланомы от нормальной ткани.

В исследовании, проведенном в двух клиниках, занимающихся раком кожи в Италии и США [85] изучались малые формы лентиго-меланомы, локализующейся

на лице. Клинически поражение могло выглядеть как маленькая макула, папула или мимикрировать другое заболевание (например, солнечное лентиго, пигментный старческий кератоз, себорейный кератоз). При КЛСМ выявлялись плеоморфные клетки, окруженные фолликулярными просветлениями в супрабазальном эпидермисе и педжетоидные клетки. Обращает на себя внимание то, что в силу большой степени соответствия гистологической и конфокально-микроскопической картины она представляет собой крайне ценный (особенно для меланомы) неинвазивный метод определения границ новообразования для определения последующей биопсии и/или хирургического вмешательства [89]. Другие исследования [233] показывают, что при злокачественном лентиго и лентиго-меланоме при использовании КЛСМ для решения вопроса о границах резекции, размеры (в пределах здоровых тканей), определяемые по КЛСМ всего на 0,76 мм (0,67-0,84 мм, 95% ДИ, $p <0,001$) больше границ, верифицированных хирургическим способом. Поэтому применение КЛСМ способствует оптимизации объема резекции.

При конфокальной микроскопии имеют значение даже такие факторы как толщина элементов пигментной сети. В европейском исследовании [91] было показано, что тонкая пигментная сеть при меланоме характеризуется сотовым рисунком, дендритическими клетками, атипичными кольцевыми паттернами и бесструктурными зонами, а толстая пигментная сеть характеризуется кольцами, дендритическими клетками, атипичными смешанными участками.

Конфокальная микроскопия эффективна при дифференциальной диагностике ранних стадий злокачественного лентиго, лентиго — меланомы в области пигментных пятен на лице (обычно возникающих после солнечных ожогов кожи). При ретроспективном исследовании 154 пигментных макул на лице [180] особое внимание было удалено волосяным фолликулам: меланоцитарные клетки, окружные педжетоидные клетки, инфильтрация фолликула, выбухание фолликула, инфильтрация волосяного фолликула (т.е. фолликулотропизм) расценивались как маркеры злокачественного лентиго и лентиго-меланомы в сравнении с немеланоцитарными новообразованиями кожи.

Конфокальная микроскопия хорошо зарекомендовала себя в дифференциальной диагностике меланомы и меланоцитарных макул на губах [214]. Для меланомы были типичны следующие признаки: дезорганизация в эпидермальном слое, педжетоидная инфильтрация, нарушение архитектуры в области дермо-эпидермального соединения, негомогенное распределение сосочков, пролиферация клеток с заметной атипией в области дермо-эпидермального соединения, большое число дендритических клеток (особенно округлых). Было установлено, что диагностическая точность конфокальной микроскопии для диагностики меланомы каймы губ и слизистой части губы достигает 100%, специфичность — 88%.

В литературе описаны методы автоматизированного анализа изображений, полученных при конфокальной микроскопии, что сближает этот метод с методом СИАскопии и позволяет еще больше повысить точность и объективность метода [128]. Было показано, что использование компьютерного алгоритма, который автоматически анализирует глубину наиболее поверхностно расположенных пигментных очагов, позволяет использовать КЛСМ для сверхранней диагностики поверхностно распространяющейся меланомы — наиболее часто встречающейся формы МК среди всех выявленных случаев [134; 104].

1.6 Протеомный анализ в диагностике меланомы

В настоящее время требуется эффективный и неинвазивный метод диагностики меланомы, который бы позволял выявлять заболевание на ранних стадиях и при этом давал бы прогностическую информацию и о течении опухолевого процесса. В идеале данный метод должен быть применим в условиях массового скрининга. Существующие неинвазивные методы, направленные на выявление циркулирующих меланоцитов [200] являются высокочувствительными для выявления пациентов с высоким риском метастазирования, но их клиническая применимость и чувствительность в плане скрининга на меланому ранних стадий является проблематичной и предметом многочисленных научных дискуссий [109].

В первую очередь это связано с тем, что в настоящее время не существует маркера, который бы однозначно определял меланому на всех стадиях процесса, и особенно сложен выбор для скрининговых целей. Перспективным в этом плане представляется выбор панели маркеров, которые бы позволяли в совокупности дать высокочувствительный и высокоспецифичный метод ранней диагностики [170; 171].

Создание нового диагностического алгоритма представляется особенно важным в свете того, что текущая система диагностики и стадирования (использование показателя инвазии по Бреслоу, индекса митоза, наличия изъязвлений, метастазов), в целом, приводит к тому, что в одну группу попадают пациенты с разным прогнозом и особенностями течения опухолевого процесса. В свою очередь, с точки зрения лечебной тактики это ведет к применению все более агрессивного подхода в плане хирургического и адьюvantного лечения в популяции в целом, что «размывает» эффект лечения и подвергает большее число пациентов токсическим и побочным эффектам терапии [191].

Для онкологов и дерматологов, сталкивающихся с меланомой, диагностические и прогностические маркеры исключительно важны из-за особенностей опухоли (малый размер, высокая злокачественность, выраженная реакция на любое инвазивное диагностическое вмешательство). На протяжении десятилетий эта проблема не находила практического решения по ряду причин. Для геномного анализа требуется большой объем свежей опухолевой ткани, что для меланомы абсолютно неприменимо, поэтому протеомный анализ представляется идеальным выбором для выявления новых диагностических и прогностических маркеров.

Кроме того, следует отметить еще одно существенное преимущество протеомного анализа перед геномным. В опухолевых тканях особенно вероятно наличие посттранскрипционных изменений мРНК, поэтому между геномом и итоговым «продуктом» не существует однозначной связи, что отягощается также нарушением процессов окончательной «сборки» белка в условиях измененного клеточного обмена. Поэтому, в зависимости от типа опухоли и ее локализации,

один и тоже же ген может определять появление нескольких изоформ белка. В условиях метаболизма опухолевой клетки происходят сложные трансформации в результате взаимодействия с другими белками и превращений в белковых комплексах. Поскольку окончательная версия белка определяет поведение опухолевой клетки, наличие скрининговых методов с высокой пропускной способностью, которые бы оперативно выявляли изменения в экспрессии белков, позволило бы применять протеомный анализ как в диагностике, так и в прогнозировании поведения опухоли [171; 191].

Клинический потенциал биомаркеров меланомы включает в себя все стадии опухолевого процесса. Изменения белкового спектра при переходе от меланоцита к атипии/дисплазии и, в конечном итоге, к меланоме можно использовать для диагностики либо для скрининга пациентов с факторами риска. Белки, которые связаны непосредственно с метаболизмом в опухолевой клетке, можно использовать для уточнения стадирования и типа меланомы, а также для стратификации риска рецидива и подбора оптимальной хирургической тактики и химиотерапии. Аналогично, экспрессия белков (как исходная, так и ее изменение в ходе лечения) может быть связана с ответом на определенные виды терапии, поэтому потенциально можно будет подобрать индивидуальный план лечения для каждого пациента. Наконец, выявление в плазме минимальных концентраций белков, связанных с циркуляцией опухолевых клеток в кровотоке, позволит выявить ранние признаки рецидива, либо контролировать эффективность лечения.

Несмотря на вышеописанные теоретические возможности серологических биомаркеров в раннем выявлении, подборе терапии и контроле излечения, в клинической практике реально используется достаточно мало маркеров. Некоторые клеточные маркеры используются для дифференциальной диагностики меланомы и других типов злокачественных новообразований (например, S100, MART-1 и gp100/HMB45) [190]. При этом в настоящее время нет тканевых биомаркеров, которые бы можно было использовать в рутинной клинической практике для ранжирования рисков [171], и это несмотря на то, что в большом числе исследований геномным или иммуногистохимическим методами были

выявлены разнообразные биомаркеры, повышенная экспрессия которых связана с неблагоприятным исходом [191]. Последние включают супрессоры, онкогены и трансдукторы (p16, PTEN, EGFR, c-KIT, c-myc, bcl-6, HER3), белки клеточного цикла (Ki67, циклины A, B, D, E, p21, геминин, PCNA), регуляторы апоптоза (bcl-2, bax, Bak, ING3, ING4), белки клеточной адгезии и подвижности (P, E и N-кадхерин, бета-катенин, бета1 и бета3 интегрины, матричные металлопротеиназы и другие белки (Hsp90, RGS1, NCOA3, MCM4, MCM6) [215; 111].

Существует также несколько серологических маркеров, связанных с неблагоприятным прогнозом заболевания, включая антигены дифференцировки (S100B, MIA, тирозиназа), факторы ангиогенеза (эндотелиальный сосудистый фактор роста (VEGF), основной фактор роста фибробластов (BFGF), ИЛ-8), молекулы клеточной адгезии и подвижности (sICAM1, sVCAM, MMP-1, MMP-9), цитокины (ИЛ-6, ИЛ-10, рецепторы к ИЛ-2 (sIL2-2R)) и прочие молекулы (иммунный комплекс ТА90, YKL-40) [149; 111]. При этом из всего этого обширного перечня маркеров только несколько используется в клинической практике.

Как показали некоторые исследования, определенную роль в диагностике меланомы играет суперсемейство иммуноглобулинов, относящееся к молекулам клеточной адгезии, из которых наиболее важным представляется CD44 (также известный как Pgp-1 или NCAM). Это мембранный гликопротеин, имеющий клеточный receptor к гиалуроновой кислоте. Он экспрессируется на поверхности лейкоцитов и эритроцитов и определяет возможность адгезии лимфоцитов к эндотелию, включаясь в процессы взаимодействий «клетка-клетка» и «клетка-субстрат». Экспрессия CD44 на поверхности опухолевой клетки может потенциально повлиять на адгезию лейкоцитов и соответственно изменить иммунный ответ организма на опухоль. Кроме того, наличие CD44 на опухолевых клетках позволяет им мигрировать сквозь стенку венул или лимфатических капилляров, то есть распространяться по организму [149].

CD44 существует в стандартной форме (CD44std) и 10 изоформах [203]. В исследовании с участием 292 пациентов с I стадией меланомы значительное

снижение экспрессии CD44std было выявлено у всех пациентов, причем снижение CD44 достоверно и независимо коррелировало со снижением выживаемости [137], что также подтверждается данными независимых исследований [232]. Изменениям подвергается преимущественно CD44std, при этом изоформы v5, v6 и v10 существенно не меняются [193]. Результаты исследования показали, что изучение этого маркера потенциально перспективно, так как его изменения выявляются на самых ранних стадиях. Это определяет необходимость дальнейшего накопления научных данных о диагностическом значении CD44 в раннем выявлении меланомы.

Другим онкомаркером являются белки S100 — это группа низкомолекулярных протеинов с кислой реакцией, участвующие во множестве клеточных функций. В настоящее время известно по меньшей мере 20 молекул, каждая из которых кодируется отдельным геном. Среди внутриклеточных функций белков S100 — фосфорилирование, факторы транскрипции, ферментная активность, регуляция обмена кальция, а также регулирование белков цитоскелета. Внеклеточные функции группы S100 включают хемоаттракцию лейкоцитов, активацию макрофагов, регулирование клеточной пролиферации, что связывает эти белки с такими процессами, как воспаление и карциногенез [192].

Несколько белков S100 регулируют обмен p53 и апоптоз, некоторые выполняют роль опухолевых промоутеров, некоторые — супрессоров. Вариант S100B широко распространен как в нормальных тканях [236], так в различных опухолевых тканях, включая меланому [152]. Этот белок широко используется как тканевый иммуногистохимический маркер в диагностике злокачественной меланомы. Он также экспрессируется клетками меланомы и в настоящее время является наиболее изученным биомаркером меланомы. Показано, что S100B напрямую взаимодействует с белком p53 — супрессором образования злокачественных опухолей, подавляя его функцию и провоцируя тем самым онкогенез меланомы [148].

Данные об экспрессии S100B в клеточных линиях меланомы человека и возможность его использования в качестве дополнительного диагностического

критерия меланомы публикуются в различных источниках с 80-х годов XX века [105; 106]. В исследовании Nakajima T. было выявлено, что концентрация S100B особенно высока во внутридермальных невусах и в ювенильных меланомах, в голубых невусах он почти не выявляется. Авторы сделали заключение о большой диагностической значимости S100B, особенно для опухолей с недостаточным количеством меланина, для которых уровень S100B был особенно высок [168]. Крайне высокие уровни S100B были выявлены у 9 из 11 пациентов с метастатической меланомой [100]. Это подтверждалось в нескольких более поздних исследованиях, в которых было показано, что сывороточный уровень S100B коррелировал с клинической стадией у пациентов со злокачественной меланомой, при этом самый высокий уровень белка наблюдался при диссеминированном процессе [127; 64]. В исследовании на 126 пациентах [119] было выявлено, что концентрация S100B в сыворотке была нормальной у всех здоровых добровольцев и у пациентов со доброкачественными новообразованиями кожи, при этом была повышена в 1,3%, 8,7% и 73,9% у пациентов со злокачественной меланомой I/II, III и IV стадии, соответственно. В настоящее время, учитывая низкую распространенность повышения концентрации S100B в сыворотке на ранних стадиях меланомы, S100B не считается оптимальным вариантом маркера для скрининга или выявления ранних стадий заболевания [171]. В множестве публикаций указывается, что высокий уровень S100B коррелирует с более агрессивным течением заболевания и сниженной выживаемостью, что делает его ценным прогностическим маркером [64; 126; 77].

В 2008 году был опубликован мета-анализ [163] исследований, посвященных прогностическому значению S100B при меланоме. Авторы проанализировали результаты 22 исследований (в общей сложности 3393 пациента), в которых изучались все стадии злокачественной меланомы и обнаружили, что наличие повышенного уровня S100B в сыворотке предвещает снижение выживаемости (отношение опасности 2,23 (95% ДИ: 1,92-2,58)). В исследовании Abraha H.D., Fuller L.C., Du Vivier A.W. et al. (1997) [64] была выявлена корреляция между уровнем S100B в сыворотке и показателем инвазии по Бреслоу, который является

прогностическим фактором с доказанной эффективностью. В случаях, когда концентрация S100B в сыворотке превышала 0,22 мкг/л, а показатель Бреслоу был больше 4 мм, чувствительность выявления диссеминированного процесса составляла 91%, а специфичность — 95%, что позволяет у таких пациентов почти однозначно определить прогноз в момент диагностики. Однако в других исследованиях было выявлено, что после учета других факторов в многофакторном анализе S100B не привносит дополнительной прогностической информации [194]. Позже немецкие исследователи [227] используя унивариантный и мультивариантный анализ, показали, что нормальный уровень S100B является хорошим предиктором 5-летней выживаемости.

Определение уровня S100B также позволяет эффективно мониторировать процесс лечения пациентов, причем повышение концентрации связано с прогрессированием заболевания, а снижение — с регрессом [78; 120]. Вероятность наступления ремиссии или просто стабилизации заболевания была существенно ниже у пациентов с повышенным уровнем S100B по сравнению с теми, у кого уровень маркера был в норме или повышен незначительно [124]. Изменение уровня S100B может свидетельствовать о том, что требуется повторно оценить стадию заболевания и/или изменить тактику лечения [171].

К сожалению, существуют ограничения, лимитирующие внедрение S100B в рутинную клиническую тактику обследования и лечения пациентов со злокачественной меланомой. Доказательства использования S100B в качестве прогностического фактора ограничены исследованиями на небольших выборках и среди пациентов с разнообразными стадиями заболевания, при многофакторном анализе его значимость теряется.

Методом окончательной верификации диагноза и «золотым стандартом» диагностики злокачественных новообразований кожи является гистопатологическое исследование.

Таким образом, анализ литературных источников показал, что проблема ранней диагностики меланомы кожи актуальна, в связи с растущей заболеваемостью МК в мире, в том числе в РФ, сохраняющихся высоких

показателей запущенности, и соответственно первогодичной летальности, несмотря на визуальную локализацию опухоли.

Несмотря на высокую опасность МК, широкий отбор подозрительных поражений на биопсию по результатам клинического и дерматоскопического исследования приводит к необоснованной резекции большого числа доброкачественных образований. Внедрение современных неинвазивных методов диагностики меланомы кожи, таких как спектрофотометрический интрадермальный анализ и конфокальная лазерная сканирующая микроскопия подозрительных на МК новообразований может значительно повысить точность диагностики, что способствует выявлению опасного заболевания на ранних наиболее курабельных стадиях.

Построение диагностического алгоритма, который бы сочетал клиническое, дерматоскопическое, СИАскопическое, конфокально-микроскопическое и лабораторные исследования, и при минимальной инвазивности позволял бы достичь результатов, сопоставимых с гистологическим диагнозом, является актуальной задачей здравоохранения. Ее решение может иметь значительные социальные и экономические последствия.

Глава 2.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Дизайн исследования

Исследование выполнено в Государственном бюджетном учреждении Свердловской области «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии» (директор - доктор медицинских наук, профессор Н. В. Кунгuroв). Основной базой исследования была многопрофильная клиника «Уральская» (ООО «Клиника «Уральская»), ГБУ СО «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии» г. Екатеринбург.

Тема диссертационной работы была заслушана и утверждена на ученом совете ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации в 2014 году.

Исследование проведено в несколько этапов на несвязанных выборках и по неоднородному дизайну, включающему как ретроспективную, так и проспективную части.

Ретроспективная часть включала исследование по изучению заболеваемости и распространенности меланомы кожи. В исследование включены данные статистических отчетов за 2006 и 2016 гг.

Также проведено ретроспективное исследование по изучению показателей ошибок диагностики по обращаемости пациентов с новообразованиями кожи в поликлинику Государственного бюджетного учреждения Свердловской области «Свердловский областной онкологический диспансер» (ГБУЗ СО «СООД») в 2016 году. Исследование проведено по анализу амбулаторных карт пациентов, направленных терапевтами, дерматовенерологами, районными онкологами, при подозрении на злокачественный процесс. Группа больных с новообразованиями

кожи, обратившихся в поликлинику ГБУЗ СО «СООД» за указанный период времени, составила 340 человек.

Для изучения доли пациентов с новообразованиями кожи ретроспективно проанализирована обращаемость пациентов в дерматовенерологическое отделение МБУ ЦГКБ № 1 Октябрьского района г. Екатеринбурга за 2016 год с населением 145322 человек. По данным статистки в 2016 году было зарегистрировано 12524 первичных обращений на дерматологический прием.

Проспективная часть включала следующие исследования:

1. Одномоментное исследование с целью изучения анализа распределения ранговых значений заболеваний в структуре обращаемости пациентов косметологического профиля. В исследуемую группу были включены 956 пациентов, последовательно обратившихся к врачам-косметологам косметологической клиники в возрасте от 8 до 80 лет.

2. Одномоментное исследование с целью изучения распространенности новообразований кожи, в том числе меланомы кожи, среди пациентов, обращающихся за медицинской помощью к врачу дерматовенерологу многопрофильной клиники «Уральская», а также уточнения чувствительности и специфичности визуального клинического осмотра и дерматоскопии как первичных методов диагностики, доступных для использования на амбулаторном приеме (рис. 2.1.1). Для решения данной задачи проведен клинический осмотр и дерматоскопическое исследование 1030 новообразований кожи у 800 пациентов, последовательно обратившихся на прием к дерматологу. Из них в 441 случае выполнено удаление новообразований радиоволновым или хирургическим методом. Показаниями для удаления и последующего гистологического исследования явились: подозрение на меланому кожи и диспластические невусы, все случаи сложной дифференциальной диагностики, а также все пигментированные новообразования, находящиеся в местах постоянного травмирования или имеющие большие размеры (>6 мм), а также подлежащие удалению с косметической целью.

3. Одномоментное исследование СИАграфических изображений меланоцитарных новообразований кожи с целью выявления специфических признаков, позволяющих проводить дифференциальную диагностику злокачественных и доброкачественных меланоцитарных новообразований кожи. Набор СИАграфических данных проводился в течение длительного периода с 2010 по 2016 годы и являлся независимым от изучения распространенности этапом выполняемой работы. Проведено спектрофотометрическое интрадермальное исследование 200 новообразований в случаях сложной дифференциальной диагностики. По каждому из представленных случаев в последующем имелось гистологическое заключение. В выборку включены больные с диагнозом доброкачественные меланоцитарные невусы ($n=74$), диспластические невусы ($n=62$), меланома кожи на ранних (I-II) стадиях течения опухолевого процесса ($n=14$), меланома кожи на поздних стадиях ($n=48$), беспигментная меланома кожи ($n=2$).

4. Одномоментный кластерный сравнительный анализ СИАграфических изображений 200 меланоцитарных новообразований кожи, целью которого являлась оценка диагностической точности заключений при выполнении исследования врачом дерматологом с опытом работы менее трех и более пяти лет, а также проведение сравнения диагностической точности заключений, основанных только на данных осмотра СИАграфов, и заключений, данных на основе использования балльной системы оценки по J. Powell et al.

5. Одномоментное исследование СИАграфических изображений 200 меланоцитарных новообразований кожи с помощью авторской оптико-электронной системы колориметрического анализа меланоцитарных новообразований (ОЭСКА), оценка ее чувствительности и специфиности (рис. 2.1).



Рисунок 2.1 — Одномоментное исследование СИАграфических изображений

6. Одномоментное исследование 15 пациентов с подозрением на меланому кожи в случаях сложной дифференциальной диагностики (всего 18 меланоцитарных новообразований) методом конфокальной лазерной сканирующей микроскопии (рис. 2.2).

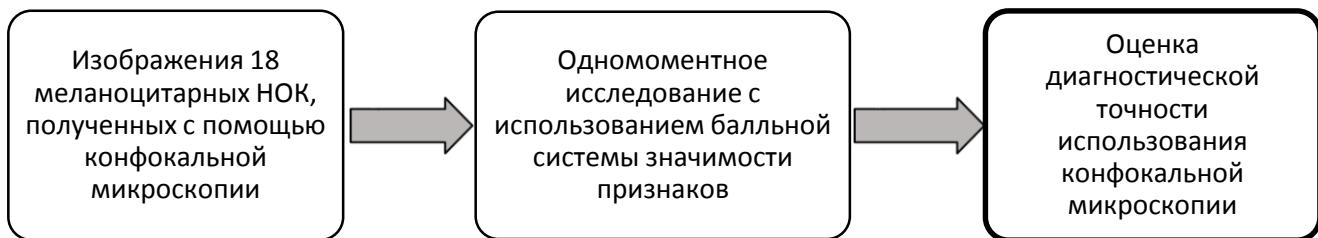


Рисунок 2.2 — Одномоментное исследование изображений, полученных при КЛСМ новообразований, подозрительных на меланому кожи

7. Одномоментное исследование сыворотки крови 24 пациентов с целью определения содержания белков S100 и sCD44std как потенциальных онкомаркеров меланомы (рис. 2.3).

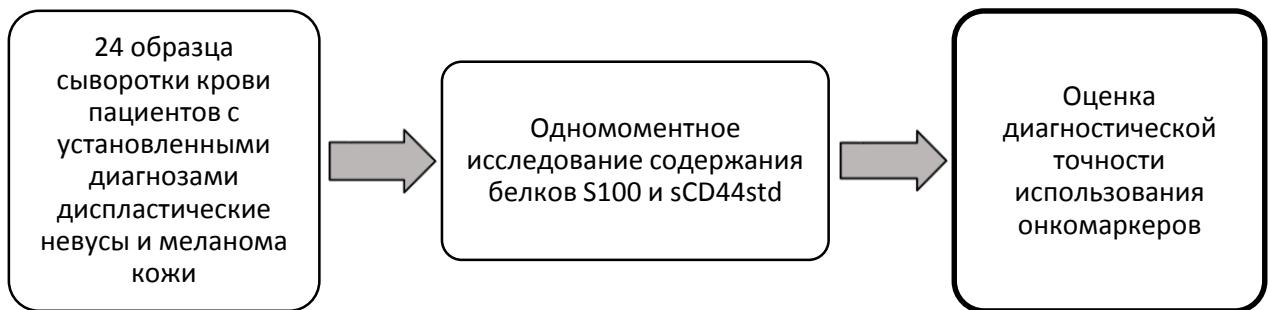


Рисунок 2.3 — Одномоментное исследование сыворотки крови с целью определения потенциальных онкомаркеров меланомы

2.2 Ретроспективное исследование эпидемиологической ситуации по меланому кожи, в том числе в Уральском федеральном округе. Анализ динамики показателей заболеваемости.

Конечная точка: аналитическая оценка современного состояния заболеваемости населения Российской Федерации, в том числе Уральского Федерального округа меланомой кожи

Участники исследования: данные государственной медицинской статистики по меланому кожи в Российской Федерации, в каждом из 8 Федеральных округов, а также на уровне всех субъектов Федерации Уральского Федерального округа за 2016 год [56].

Методы исследования: проанализированы данные об абсолютных показателях заболеваемости меланомой (C43), грубых и стандартизованных показателях общей заболеваемости населения, мужской и женской популяции, динамика показателей распространенности МК в РФ, грубых и стандартизованных показателей заболеваемости ЗНО кожи за период 2006-2016 годы в РФ, их общий и среднегодовой темп прироста, показатели заболеваемости МК в различных возрастных группах населения РФ, в том числе детей. Для оценки состояния диагностики меланомы кожи проведён анализ удельного веса больных меланомой, выявленных активно, выявленных на различных стадиях опухолевого процесса, а также умерших в течение первого года с момента установления диагноза

(первогодичная летальность) за период 2006-2016 гг. [56; 21] % изменения к первоначальному уровню.

2.3 Ретроспективное исследование показателя гиподиагностики по обращаемости пациентов с новообразованиями кожи

Конечная точка: показатель гиподиагностики меланомы кожи по обращаемости с НОК.

Участники исследования и методы набора: выборка пациентов была сформирована на основании электронной базы обращаемости в поликлинику ГБУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер» и амбулаторных карт пациентов. Выборка включала пациентов, последовательно выписанных из журнала обращаемости в октябре-декабре 2016 года.

Критерии включения: больные, направленные районными онкологами, терапевтами, дерматологами при возникновении сложностей в дифференциальной диагностике новообразований кожи и подозрении на меланому кожи.

Критерии исключения: повторные обращения одного и того же пациента с НОК.

Методы исследования: для каждого случая обращения в поликлинику ГБУЗ СО «СООД» проведено сопоставление направительного и окончательного диагнозов. Последний сформулирован после гистологического исследования НОК и принят в качестве «золотого стандарта». По итогам исследования определена чувствительность, специфичность и диагностическая точность всех диагностических методов в целом, используемых до проведения гистологического исследования. В качестве показателя гиподиагностики рассчитан показатель NNT (number need tested) — как отношение неверно диагностированных случаев ко всем случаям новообразованиям кожи в данной группе, то есть число больных, которых необходимо обследовать любыми доступными, кроме гистологического метода, способами, чтобы «пропустить» одну меланому.

Результаты данного этапа исследования имеют ограничения для когорты населения в целом, т.к. основаны на наиболее сложных для диагностики случаях, которые были направлены в специализированное медицинское учреждение.

2.4 Ретроспективное исследование обращаемости пациентов с новообразованиями кожи в дерматовенерологическое отделение

Конечная точка: число пациентов с доброкачественными новообразованиями кожи и подозрением на меланому кожи среди всех первичных обращений в дерматовенерологическое отделение.

Участники исследования и методы набора: выборка пациентов была сформирована на основании электронной базы обращаемости в МБУ ЦГКБ № 1 Октябрьского района г. Екатеринбурга в дерматовенерологическое отделение за 2016 год на дерматологический прием.

Критерии включения: пациенты с новообразованиями кожи, первично обратившиеся на прием дерматолога.

Критерии исключения: повторные обращение пациентов с НОК.

Методы исследования: проанализирована обращаемость пациентов с НОК в дерматовенерологическое отделение.

2.5 Проспективное одномоментное исследование с целью изучения анализа распределения ранговых значений нозологий в структуре обращаемости пациентов косметологического профиля

Конечная точка: распределения ранговых значений в структуре обращаемости пациентов косметологического профиля.

Участники исследования и методы набора: В исследуемую группу были включены 956 пациентов, последовательно обратившихся к врачам косметологам косметологической клиники в возрасте от 8 до 80 лет.

Продолжительность: за 4 месяца 2015 года

Критерии включения: все пациенты, последовательно обратившиеся на прием в косметологическую клинику.

Критерии исключения: пациенты в возрасте младше 8 и старше 80 лет, языковой барьер, когнитивно-мнестические нарушения, препятствующие сбору анамнестических данных.

Методы исследования: для анализа каждого случая обращаемости к врачам косметологам и дерматологам была разработана стандартизированная анкета клинико-эпидемиологического обследования больного с новообразованиями кожи, состоящая из следующих разделов: паспортные данные (пол, возраст, место рождения, место проживания), медико-биологические факторы (наследственность по онкопатологии, по меланоме кожи, сопутствующая патология, длительное применение лекарственных препаратов), экзогенные факторы (место работы, профессиональные факторы риска, избыточная инсоляция, курение, использование солнцезащитных средств), данные клинического осмотра, данные СИАскопии, данные конфокальной микроскопии, анализа онкомаркеров, данные гистологического исследования.

Опрос проводился путем беседы врача-косметолога с пациентом, часть данных анамнеза пациенты заполняли самостоятельно.

2.6 Одномоментное исследование с целью изучения распространенности новообразований кожи среди пациентов, обращающихся к врачу дерматовенерологу

Конечная точка: диагностическая точность, чувствительность и специфичность визуального клинического осмотра с применением поверхностной дерматоскопии.

Участники исследования и методы набора: Для решения данной задачи проведен клинический осмотр и дерматоскопическое исследование 1030 новообразований кожи у 800 пациентов, последовательно обратившихся на прием к дерматовенерологу. Из них в 441 случае выполнено удаление новообразований радиоволновым или хирургическим методом. Показаниями для удаления и

последующего гистологического исследования явились: подозрение на меланому кожи, диспластический невус, все случаи сложной дифференциальной диагностики, а также все пигментированные новообразования, находящиеся в местах постоянного, или подлежащие удалению с косметической целью.

Критерии включения: все случаи с проведенным гистологическим исследованием послеоперационного материала.

Критерии исключения: отсутствие данных гистологического исследования, неинформативность биопсийного материала, потеря данных патоморфологического заключения.

Методы исследования: всем последовательно обратившимся пациентам с НОК проведено клиническое и дерматоскопическое обследование. В случае отсутствия каких-либо сомнений в диагнозе после дерматоскопии, он считался окончательным. Во всех остальных ситуациях (42,1%) диагноз устанавливался после эксцизионной биопсии и патоморфологического исследования НОК. По итогам обследования определена чувствительность, специфичность и диагностическая точность клинического (визуального) осмотра с применением стандартной дерматоскопии как рутинного метода диагностики, доступного на амбулаторном приеме. В качестве показателя гиподиагностики рассчитан показатель NNT (number need tested) — т.е. количество человек, которых необходимо обследовать с использованием метода дерматоскопии, чтобы «пропустить» одну меланому.

2.7 Одномоментное исследование СИАграфических изображений меланоцитарных новообразований кожи

Конечная точка: диагностическая точность, чувствительность и специфичность СИАскпии новообразований кожи.

Участники исследования и методы набора: Проведено спектрофотометрическое интрадермальное исследование 200 новообразований в случаях сложной дифференциальной диагностики. В выборку включены больные

с диагнозом доброкачественные меланоцитарные невусы ($n=74$), диспластические невусы ($n=62$), меланома кожи на ранних (I-II) стадиях течения опухолевого процесса ($n=14$), меланома кожи на поздних стадиях ($n=48$), беспигментная меланома кожи ($n=2$).

Продолжительность: с 2014 по 2016 годы.

Критерии включения: наличие гистологического заключения.

Критерии исключения: отсутствие данных гистологического исследования, неинформативность биопсийного материала, потеря данных патоморфологического заключения.

Методы исследования: применение метода спектрофотометрического внутридермального анализа (СИАскопии) — неинвазивного изучения поверхностных слоев кожи. В процессе спектрофотометрического мультиспектрального сканирования с последующей компьютерной обработкой аппарат для СИАскопии формирует карты (изображения) распределения поглощающих свет хроматофоров (гемоглобин, коллаген, меланин) в эпидермисе и дерме. Полученные изображения называются СИАсканы (СИАграфы) распределения общего меланина в новообразовании, дермального меланина, СИАскан гемоглобина, СИАскан коллагена. То есть медицинское оборудование для спектрофотометрического анализа позволяет получить пять изображений новообразования кожи — дерматоскопическое изображение, четыре СИАскана. Эти изображения дают информацию о наличии и распределении пигментированных структур, гемоглобина и коллагена в разных слоях кожи на глубине до 2 мм, а их последующая обработка с применением программных алгоритмов позволяет с высокой чувствительностью и специфичностью диагностировать различные пигментированные новообразования кожи, включая злокачественные.

Контактная СИАскопия проводится с применением специальной аналоговой камеры, которая прикладывается к участку кожи (примерно 12x12 мм) для получения снимков крайне высокого разрешения. Контактный принцип метода позволяет получить информацию обо всех типах структур на максимальной для

метода глубине. Предварительно на место сканирования наносится иммерсионное масло.

Для СИАскопии использовано оборудование медицинское дерматоскопическое: диагностический сканер для контактной СИАскопии SIAscope V в комплекте Mole Mate, для бесконтактной СИАскопии - цифровая зеркальная фотокамера Canon EOS с поляризационным фильтром в комплекте Mole View (Astron Clinica, Cambridge, UK), регистрационное удостоверение № ФСЗ 2008/01206.

Прием пациентов проведен в многопрофильной клинике «Уральская», г. Екатеринбург.

2.8 Одномоментный кластерный сравнительный анализ оценки СИАграфических изображений

Проведен одномоментный кластерный сравнительный анализ оценки СИАграфических изображений dermatологами с различным клиническим опытом работы.

Конечная точка: диагностическая точность, чувствительность и специфичность оценки СИАграфических изображений dermatовенерологом, имеющим клинический опыт работы менее трех лет, и dermatовенерологом, имеющим стаж работы более пяти лет.

Участники исследования: 4 dermatovenerologa, имеющие стаж менее 3 лет, и 4 dermatologa, имеющие стаж работы более пяти лет, оценивали СИАграфические изображения 200 меланоцитарных новообразований кожи.

Критерии включения: клинический опыт работы менее трех лет и более пяти лет.

Методы исследования: кластерный метод [212] с использованием средних кластерных величин для сравнения диагностической точности заключений.

2.9 Создание собственной системы анализа и математической модели обработки СИАсканов

Конечная точка: диагностическая точность, чувствительность и специфичность оптико-электронный цифровой анализ СИАсканов без субъективного вмешательства.

Участники исследования: СИАсканы 200 новообразований кожи, среди которых было 74 доброкачественных невуса, 62 диспластических невуса, 14 меланом кожи на ранних стадиях течения опухолевого процесса, 48 меланом на более поздних стадиях и 2 беспигментные меланомы кожи.

Методы исследования: для создания собственной системы автоматизированной обработки СИАсканов меланоцитарных новообразований была применена простая бальная система СИАскопической диагностики меланомы кожи, разработанная Moncrieff M., Powell J. [183]. Данная система предусматривает автоматическую оценку таких критериев как возраст больного, максимальный диаметр подозрительного на меланому кожи меланоцитарного новообразования, присутствие различных цветов на СИАскане дермального меланина (зеленый цвет — 1, голубой цвет — 2, красный — 3, черный — 4 балла), наличие коллагеновых дыр, присутствие эритематозного ободка со светлым участком внутри исследуемого новообразования. По проведенному анализу определяется сумма баллов путем сложения числа лет больного, диаметра новообразования, умноженного на 20, показателя уровня дермального меланина ($x30$), наличие коллагеновых дыр ($1x20$), наличие эритематозного ободка ($1x25$).

Новообразование кожи с рассчитанной суммой баллов более 120 расценивалось как меланома кожи.

2.10 Одномоментное исследование диагностической значимости конфокальной лазерной сканирующей микроскопии для диагностики меланоцитарных новообразований кожи

Конечная точка: диагностическая точность, чувствительность и специфичность исследования диспластических невусов и меланомы кожи с помощью метода конфокальной лазерной сканирующей микроскопии.

Участники исследования: 15 пациентов с подозрением на меланому (всего 18 меланоцитарных новообразований).

Критерии включения: случаи сложной дифференциальной диагностики меланоцитарных новообразований кожи.

Методы исследования: проводилась конфокальная лазерная сканирующая микроскопия диспластических невусов и меланомы кожи.

Конфокальная микроскопия позволяет получить изображение эпидермиса и поверхностной части дермы. При конфокальной микроскопии контрастное изображение получается за счет различий в индексе преломления органелл и других клеточных микроструктур, которые выглядят более светлыми на фоне подлежащих структур.

КМ показывает горизонтальные слои кожи с максимальной глубиной 350 микрон. Разрешение, которое дает КМ при изучении кожи, вполне сравнимо с таковым при гистологическом исследовании — латеральное разрешение составляет менее 1 мкм, а вертикальное — от 3 до 5 мкм.

Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия меланоцитарных новообразований кожи является прижизненным (*in vivo*) неинвазивным методом диагностики, позволяющим получить изображения эпидермиса и сосочкового слоя дермы с разрешением, приближенным к обычной световой микроскопии.

Исследование проведено с помощью медицинского оборудования — клинического конфокального микроскопа Vivascope 1500 (Lucid Inc, США) в режиме реального времени в ГБУ СО «Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии», г. Екатеринбург. В приборе

используется диодный лазер с длиной волны 830 нм и мощностью не более 35 мВт на поверхности кожи. В качестве иммерсионной среды между линзой объектива и адгезивным окошком использовали плотный гель для ультразвука (Германия). На исследуемое новообразование наносилось специальное косметическое масло (Contacting agent STS, Mavig, Германия) с оптимальным индексом рефракции. Данный микроскоп позволяет прижизненно сканировать кожу на глубину до 400 мкм, достигая сетчатого слоя дермы [33]. Сканирование происходит с помощью 30-кратного иммерсионного объектива с фокусным расстоянием 5,3 мм. Каждое полученное изображение соответствует горизонтальному срезу на выбранной глубине с полем наблюдения площадью 0,5 x 0,5 мм, поперечным разрешением 1,0 мкм и продольным разрешением 3-5 мкм [27; 202]. Для каждого новообразования был получен массив изображений (конфокальные срезы), начиная с рогового слоя и заканчивая сосочковым слоем. В случае больших по размеру новообразований, которые не полностью попали в поле наблюдения, сканирующее устройство перемещалось в несколько локализаций. Для каждого новообразования получали более 100 снимков, которые интерпретировались автором, прошедшим специальное обучение по конфокальной микроскопии в департаменте дерматологии университета г. Модена и региона Эмилия (Италия, 2014).

2.11 Одномоментное исследование сыворотки крови на белки S100 и sCD44std.

Конечная точка: диагностическая точность, чувствительность и специфичность исследования онкомаркеров S100 и sCD44std для диагностики меланомы кожи.

Участники исследования: выборку составили больные, у 6 (25%) из которых диагностирована меланома кожи, а также 18 (75%) больных с диспластическими невусами кожи.

Критерий включения: случаи сложной дифференциальной диагностики.

Методы исследования: в результате проведенного информационно-аналитического поиска установлено, что диагностики меланомы кожи на ранних стадиях имеет значение определение онкомаркеров S100, CD44, что может быть использовано в дерматологической практике. Исследования онкомаркеров проведены в лаборатории многопрофильной клиники «Уральская».

Для определения в сыворотке крови уровня S100 использован твердофазный неконкурентный иммуноферментный метод (модификация — прямая «сандвич»-технология) на основе тест-системы «CanAg S100 E1A» («Fujirebio Diagnostics», Швеция). Анализ представляет собой высоко чувствительный ELISA (enzyme-linked immunosorbent assay) метод, основанный на использовании двух моноклональных антител (МКАТ) — S23 и S53, специфичных для двух различных эпитопов, экспрессированных на S100B (выявляющих только формы S100A1B и S100BB).

На первом этапе исследуемый антиген S100 связывается с биотинилированными специфическими МКАТ (анти-S100), которые иммобилизуются на покрытой стрептавидином поверхности полистиролового микропланшета. На втором этапе реакции добавленные анти-S100 антитела, конъюгированные с пероксидазой хрена («вторые» антитела), связываются с иммобилизованным комплексом «антиген-антитело». Последний этап реакции сводится к добавлению хромогенного субстрата, разрушение которого катализируется ферментом пероксидазы хрена, входящим в состав иммобилизованного на поверхности плашки комплекса. В результате образуется окрашенный в голубой цвет продукт окисленного субстрата. Через 15 мин реакцию останавливают с помощью 0,12 М соляной кислоты, при этом цвет продукта становится желтым. Оптическую плотность каждого образца измеряют фотометрически с использованием микропланшетного ридера с фильтрами 405 и 620 нм. Концентрацию антигена S100 в исследуемых образцах определяют с помощью калибровочной кривой, построенной по стандартам с известными концентрациями S100.

Характеристики тест-системы: аналитическая чувствительность 10,0 нг/л, диапазон измерения 10,0–3500,0 нг/л. Длительность анализа 4,5 часа. Внутритестовый коэффициент вариации — 2,5%, межтестовый коэффициент вариации 3,5%.

Уровни S100 определяют в сыворотке венозной крови пациента, взятой натощак. Полученные образцы сыворотки центрифугируют при 1500 об/мин в течение 20 мин (центрифуга ЦЛ 1-3). Образцы с концентрацией S100, превышающей значения аналитического диапазона (>3500 нг/л), необходимо разбавить дополнительно и повторить анализ с учетом коэффициента добавочного разведения [52].

Для методики определения CD44 использован иммуноферментный набор для количественного определения человеческого sCD44std — Human sCD44std Platinum ELISA (производство Bender MedSystems, № BMS209/2)

Принцип метода: антитела к человеческому sCD44std адсорбированы в лунках микропланшета. Человеческий sCD44std, присутствующий в образцах, стандартах и контролях, внесенных в лунки планшета, связывается с антителами, адсорбированными в лунках. Антитела к sCD44std, коньюгированные с пероксидазой хрена (HRP-коньюгат), связывают молекулы человеческого sCD44std, захваченные первыми антителами. После инкубации при промывке из лунок удаляются не связавшийся HRP-коньюгат анти- sCD44std антител, и в лунки добавляется субстратный раствор, который взаимодействует с ферментным комплексом с образованием окрашенного раствора. Реакция останавливается добавлением кислоты. Интенсивность окраски, измеренная на длине волны 450 нм, прямо пропорциональна концентрации человеческого sCD44std, присутствующего в образцах. Концентрация человеческого sCD44std в образцах определяется по калибровочной кривой, построенной по 6 приготовленным разведениям стандарта человеческого sCD44std (Bender MedSystems, 2010).

Проведен ROC-анализ диагностической ценности белка s100 и sCD44std как онкомаркеров для выявления меланомы кожи

2.12 Методы статистической обработки данных

При нормальном распределении данные представлены через среднее (М) и стандартное отклонение (СО). Данные, не имеющие нормального распределения, выражены через медиану (Ме), 25 и 75 процентили. Различия считались статистически значимыми при величине $p < 0,05$.

Статистическая обработка проводилась с использованием параметрических (тест Стьюдента для несвязанных и связанных выборок) и непараметрических (тесты Вилкоксона, Манна — Уитни, точный критерий Фишера, χ^2) критериев.

При сравнении трех групп по количественному признаку использовался метод Краскела-Уоллиса, при выявлении различий этим методом проводилось попарное сравнение групп с использованием метода Манна-Уитни с поправкой Бонферрони при оценке значений p . Сравнение трех групп по качественному признаку проводилось в таблицах сопряженности с использованием критерия хи-квадрат.

При обработке данных использовалась модификация метода анализа intention-to-treat и проводился расчет показателя NNT (number need tested). В работе он нашел отражение в качестве «показателя гиподиагностики», когда исходы диагностики диспластических невусов и меланомы рассматривались в группах с учетом клинического опыта работы дерматолога и используемого им способа диагностики меланоцитарных новообразований.

Использовалась программа Statistica 8.0 (Statsoft Inc., США), MS Excel (Microsoft).

Все дополнительные исследования по дифференциальной диагностике исследования новообразований кожи проводились с информированного согласия пациентов.

Глава 3.

АНАЛИЗ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ ПО МЕЛАНОМЕ КОЖИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ, ВКЛЮЧАЯ УРАЛЬСКИЙ ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ОКРУГ

Меланома кожи относится к разряду высокозлокачественных опухолей. За последние 40 лет заболеваемость МК в мире возросла примерно в 3 раза. [13; 40; 62; 84]. Меланома дает от 65 до 79% всех летальных исходов в группе злокачественных опухолей кожи. Это объясняется способностью данного вида опухоли не только к местному рецидивированию или проявлению регионарных лимфогенных метастазов, но и, в большей степени, к развитию отдаленных метастазов [15; 10].

Информационной основой для разработки целевых программ по профилактике и ранней диагностике ЗНО, включая МК, выявлению приоритетных задач, являются данные о современной онкоэпидемиологической ситуации по опухолям кожи.

3.1 Современное состояние заболеваемости меланомой кожи населения Российской Федерации и федеральных округов

Для изучения современного состояния заболеваемости МК населения РФ и Федеральных округов проанализированы данные об абсолютных показателях заболеваемости меланомой (C43), грубых и стандартизованных показателей заболеваемости населения, мужской и женской популяции за 2016 год. Для оценки состояния диагностики меланомы кожи проведён анализ удельного веса больных меланомой, выявленных активно, выявленных на различных стадиях опухолевого процесса, а также умерших в течение первого года с момента установления диагноза (первогодичная летальность) за период 2006-2016 гг. [56].

Анализ динамики показателей заболеваемости населения РФ меланомой за период 2006-2016 гг. показал прогредиентный рост грубых показателей (прирост 36,94%). Среднегодовой темп прироста грубого показателя заболеваемости меланомой за период 2006–2016 гг. составил 3,07% и является одним из самых высоких среди других локализаций ЗНО, уступая лишь раку кожи (3,54%) и опухолям головного мозга и другим органам ЦНС (3,38%), значительно превышая среднегодовой показатель прироста заболеваемости всеми ЗНО (1,94%) (табл. 3.1).

Более высокий среднегодовой темп и общий прирост заболеваемости МК регистрируется у мужского населения РФ (3,54%), по сравнению с женским (2,8%), общий прирост составил 44,03% у мужчин и 33,04% у женщин.

Таблица 3.1 — Динамика грубых и стандартизованных показателей заболеваемости меланомой кожи населения Российской Федерации (мировой стандарт) за период с 2006 по 2016 год

Население РФ	Показатель заболеваемости на 100 тыс. населения				Среднегодовой темпер прироста, %		Общий прирост, %	
	2006		2016		Гру- бый	Стан- дарт	Гру- бый	Стан- дарт
	Гру- бый	Стан- дарт	Гру- бый	Стан- дарт				
Все население	5,17	3,56	7,13	4,45	3,07	2,03	36,94	22,83
Мужчины	4,08	3,28	6,0	4,30	3,54	2,41	44,03	27,75
Женщины	6,10	3,85	8,10	4,70	2,80	1,81	33,04	20,11

Сравнение среднегодового темпа прироста и общего прироста стандартизованных показателей заболеваемости всеми ЗНО и заболеваемости ЗНО кожи за 10 лет показывает, что среднегодовой темп прироста заболеваемости населения РФ меланомой (2,03%) в 2 раза превышает аналогичный показатель по общей онкологической заболеваемости (0,93%). Показатель общего прироста стандартизованных показателей заболеваемости МК населения РФ за период 2006-2016 гг. меланомой (22,83%), также значительно превышает показатель общего прироста (10,03%) по всей онкологической заболеваемости.

В общей структуре онкологической заболеваемости населения РФ в 2016 г. кожа (включая меланому — 14,2%) является одной из ведущих среди всех локализаций и нозологических форм злокачественных новообразований (ЗНО).

В структуре онкологической заболеваемости мужского населения РФ ЗНО кожи (включая меланому) занимают III ранговое место, составляя 11,6%, после ЗНО трахеи, бронхов и легких (17,6%) и предстательной железы (14,0%). В структуре онкологической заболеваемости женского населения ЗНО кожи (с меланомой), занимают 2 место (16,4%) после рака молочной железы (21,0%). Средний возраст больных с впервые установленным диагнозом ЗНО - 64,2 года. Средний возраст больных МК составил 61,0 г., что на 4,2 года меньше (мужчин — 60,5, женщин — 61,4).

В 2016 году в РФ было выявлено 85175 новых случаев ЗНО кожи (C43, C44, C46.0), из них 10454 меланомы (C43). Удельный вес меланомы среди ЗНО кожи составил 12,3%, среди всех впервые выявленных в 2016 г. онкологических заболеваний населения России возрос до 1,74% (+8,8% относительно 2015 г.).

Показатель распространенности меланомы в Российской Федерации (численность контингента больных на 100 тыс. населения) в 2006 — 2016 гг. варьировал в пределах 39,7 (2006 г.) до 59,3 (2016 г.) и за анализируемый период возрос на 49,4%. Индекс накопления контингента больных меланомой увеличился с 8,0 до 9,0 (+12,5%).

Грубый показатель заболеваемости меланомой в России в 2016 г. составил 7,13 случая на 100 тыс. населения, стандартизованный (мировой стандарт) — 4,45 (табл. 3.2).

Заболеваемость меланомой населения 8 федеральных округов России в грубых показателях варьировала от 3,56 случаев на 100 тыс. населения в Северо-Кавказском ФО до 9,37 — в Северо-Западном ФО; в стандартизованных показателях — от 2,82 в Северо-Кавказском ФО до 5,64 — в Северо-Западном ФО, коэффициент вариабельности стандартизованных показателей (max/min) — 2.

Таблица 3.2 — Заболеваемость меланомой кожи населения различных федеральных округов России в 2016 г.

Федеральные округа РФ	Всё население			
	Абс. число случаев	Показатели на 100 тыс.		
		Грубый	Стандартизованный	ошибка
Российская Федерация	10454	7,13	4,45	0,05
Центральный ФО	3234	8,26	4,76	0,09
Северо-Западный ФО	1300	9,37	5,64	0,17
Южный ФО	1249	7,62	4,62	0,14
Северо-Кавказский ФО	347	3,56	2,82	0,16
Приволжский ФО	2041	6,88	4,36	0,10
Уральский ФО	747	6,06	4,08	0,16
Сибирский ФО	1141	5,90	3,88	0,12
Дальневосточный ФО	395	6,38	4,25	0,22

Самые высокие стандартизованные показатели заболеваемости меланомой всего населения РФ, превышающие средний по РФ (4,45 на 100 тыс. населения) в 1,5 раза, зарегистрированы в Кировской (6,85), Мурманской (6,80), Орловской областях (6,69).

В гендерной структуре заболевших меланомой в 2016 г. в РФ преобладали женщины — 61,01%, доля мужчин — 38,99%. Анализ гендерных особенностей заболеваемости меланомой кожи показал, что уровень заболеваемости женщин в России в грубых показателях составляет 8,10 на 100 тыс. женского населения, стандартизованный — 4,70; мужчин, соответственно, 6,00 и 4,30 случаев на 100 тыс. мужского населения (табл. 3.3, 3.4).

Таблица 3.3 — Заболеваемость меланомой кожи женского населения Российской Федерации в 2016 году

Федеральные округа РФ	Женщины			
	Абс. число случаев	Показатели на 100 тыс.		
		Грубый	Стандартизованный	ошибка
Российская Федерация	6378	8,10	4,7	0,07
Центральный ФО	1911	9,02	4,87	0,13
Северо-Западный ФО	835	11,16	6,24	0,24
Южный ФО	760	8,65	4,88	0,20
Северо-Кавказский ФО	202	3,94	2,85	0,21
Приволжский ФО	1257	7,87	4,66	0,15
Уральский ФО	4,59	6,97	4,35	0,22
Сибирский ФО	707	6,84	4,14	0,17
Дальневосточный ФО	247	7,68	4,64	0,31

Таблица 3.4 — Заболеваемость меланомой кожи мужского населения Российской Федерации в 2016 году

Федеральные округа РФ	Мужчины			
	Абс. число случаев	Показатели на 100 тыс.		
		Грубый	Стандартизованный	ошибка
Российская Федерация	4076	6,00	4,30	0,07
Центральный ФО	1323	7,36	4,84	0,14
Северо-Западный ФО	465	7,27	5,11	0,25
Южный ФО	489	6,43	4,41	0,21
Северо-Кавказский ФО	145	3,14	2,83	0,24
Приволжский ФО	784	5,73	4,11	0,15
Уральский ФО	288	5,02	3,90	0,24
Сибирский ФО	434	4,82	3,70	0,19
Дальневосточный ФО	148	4,98	3,91	0,33

Среди субъектов РФ максимальный стандартизованный показатель заболеваемости МК мужчин, превышающий среднероссийский (4,3 на 100 тыс. мужского населения) более чем в два раза, зарегистрирован в Мурманской области (9,06 на 100 тыс. мужского населения), высокие (в 1,5 раза превышающие средний

показатель по РФ) — в Республике Мордовия (6,89), Тамбовской (6,45), Самарской (6,35), Ярославской (6,31) областях.

Высокие стандартизованные показатели заболеваемости МК женщин, в 1,8 — 1,5 раза превышающие средний показатель по РФ (4,70 на 100 тыс. женского населения) зарегистрированы в Кировской области (8,48), Архангельской (7,47), Республике Коми (7,31), Орловской области (7,28).

Средний возраст больных меланомой в 2016 г. (61 год), значительно (на 8-9 лет) меньше среднего возраста больных другими ЗНО кожи (69,5 лет) как у мужчин (60,5 лет), так и у женщин (61,4 года).

Относительно 2006 года средний возраст всех больных, с впервые установленным диагнозом МК увеличится на 2,1 года, мужчин — на 3,1 год, женщин — на 1,7 года.

Анализ показателей заболеваемости МК в разных возрастных группах российской популяции показал, что наиболее высокие «грубые» показатели заболеваемости МК регистрируются в старших группах населения: 65 и старше (от 20,62 до 24,24 на 100 тыс. населения; рис. 3.1). В этих возрастных группах заболеваемость меланомой относительно 30-35 летних возрастает в 8-9 раз.

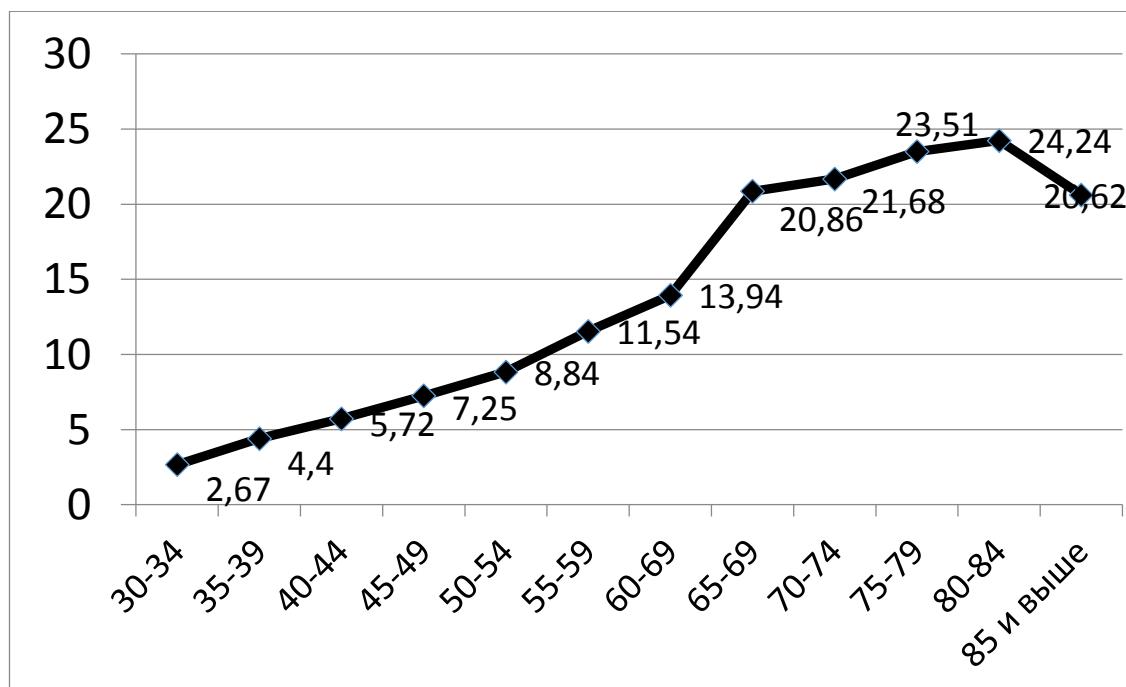


Рисунок 3.1 — Показатели заболеваемости МК в России в различных возрастных группах от 30 лет и старше по данным 2016 года (число впервые выявленных больных на 100000 населения соответствующего возраста)

Самый высокий грубый показатель заболеваемости мужчин меланомой - в возрасте 80–84 года (28,97 на 100 тыс. мужского населения), женщин в том же возрасте (22,52 на 100 тыс. женского населения).

Удельный вес всех больных меланомой до 30 лет (328 человек) составил 3,14%.

В 2016 году в Российской Федерации выявлено 12 случаев меланомы у детей в возрасте от 0 до 14 лет (7 — у девочек и 5 — у мальчиков). В возрасте 15-19 лет было выявлено 34 пациента, среди которых преобладали девушки (19 человек — 55,9%), доля юношей составила 44,1% (15 человек).

Составлена картограмма, отражающая вариабельность показателей заболеваемости меланомой кожи в 8 Федеральных округах РФ, в которых грубые показатели заболеваемости варьировали от 3,56 в Северо-Кавказском до 9,37 в Северо-Западном ФО (коэффициент вариабельности — 2,6), стандартизованных показателей от 2,82 до 5,64 соответственно (коэффициент вариабельности — 2,0), рисунок 3.2.

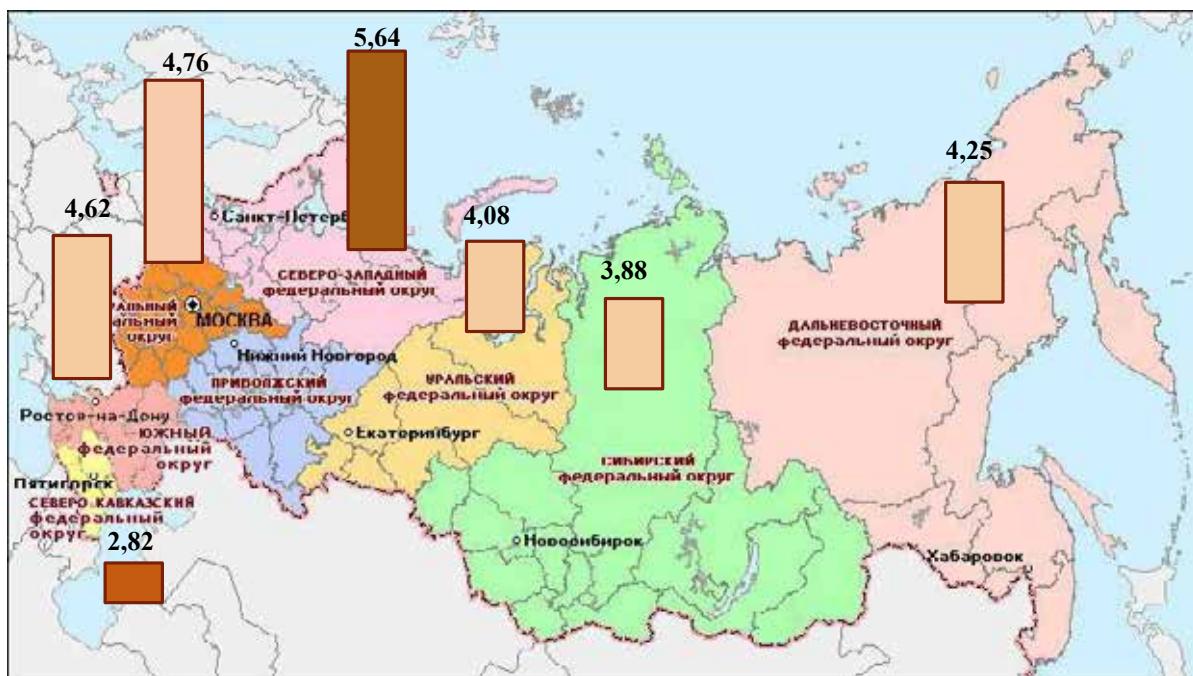


Рисунок 3.2 — Картограмма показателей заболеваемости меланомой кожи в РФ в 2016 году в стандартизованных показателях

За период с 2006 по 2016 г. в РФ умерло от меланомы кожи 36333 больных, из них 17101 — мужчин и 19232 женщин. Грубый показатель смертности от меланомы в РФ в течение 2006-2016 годов находился в диапазоне 2,13 — 2,52 на 100 тыс. населения. Среднегодовой темп прироста «грубых» показателей смертности от меланомы кожи в России составил 1,50%, общий прирост за 2006-2016 гг. — 16,32%. Сравнительный анализ показал, что по всем ЗНО за этот же период общий прирост показателя смертности составил 0,0%, а среднегодовой темп прироста смертности от меланомы выше лишь по раку мозга (2,36%), поджелудочной железы (2,01%), печени (1,77%).

Средний возраст умерших от МК в 2016 г. (3701 человек) составил 63,9 лет (мужчин — 61,9, женщин — 65,6). Сравнительный анализ показал, что средний возраст умерших от других ЗНО кожи — 73,7 года, у мужчин — 69,7, женщин — 77,2 года, то есть средний возраст умерших от МК мужчин на 8 лет, а женщин — на 11,6 года меньше, чем умерших от других новообразований кожи (рака кожи).

Результаты анализа показателей, характеризующих состояние организации выявления больных меланомой кожи, показали, что активное выявление больных МК в РФ по-прежнему находится на неудовлетворительном уровне, составляя в 2016 году 25,8% (т.е. лишь каждый 4-ый пациент в РФ выявляется активно), несмотря на то, что меланома — опухоль визуальной локализации (табл. 3.5). Выявлена значительная вариабельность этого показателя среди 8 Федеральных округов России: от 11,1% в Северо-Кавказском ФО до 30,5% - в Приволжском, а среди 86 субъектов РФ, показатель активного выявления больных МК варьирует о 0,0 до 87,5%. Однако при этом установлен неуклонный рост показателя активного выявления больных МК, который в период с 2006 по 2016 г. вырос с 9,5% до 25,8% (+171,6%).

Таблица 3.5 — Удельный вес больных меланомой кожи (C43), выявленных активно в РФ и Федеральных округах в 2016 году, %

Федеральные округа Российской Федерации	Средний по округу показатель удельного веса активно выявленных больных меланомой	Минимальный и максимальный показатель активного выявления в субъектах округа
Центральный ФО	29,3	3,2–63,5
Северо-Западный ФО	24,1	4,5–69,4
Южный ФО	23,1	0,0–36,9
Северо-Кавказский ФО	11,1	2,3–39,0
Приволжский ФО	30,5	11,7–56,6
Уральский ФО	24,0	8,3–31,8
Сибирский ФО	20,6	7,4–50,0
Дальневосточный ФО	20,7	0,0–87,5
Российская Федерация	25,8	0,0–87,5

Между тем, нельзя не отметить неуклонный рост показателя активного выявления больных МК в РФ. За период с 2006 по 2016 г. этот показатель вырос с 9,5% до 25,8% (табл. 3.6).

Таблица 3.6 — Сравнительные показатели динамики удельного веса больных со злокачественными новообразованиями кожи, выявленными активно от числа больных с впервые в жизни установленным диагнозом злокачественного новообразования в России в 2006 — 2016 гг., %

Нозологическая форма	Код МКБ 10	Удельный вес активно выявленных больных, %		Динамика с 2006 по 2016 гг.
		2006	2016	
Меланома кожи	C43	9,5	25,8	+171,6%
Все ЗНО	C00-96	11,9	22,4	+88,2%

Результаты сравнительного анализа удельного веса больных с ЗНО кожи, выявленных на различных стадиях опухолевого процесса в 2016 году,

свидетельствуют о том, что в целом в РФ только третья часть больных меланомой кожи (32,8%) выявляется на начальной I стадии опухолевого процесса (табл. 3.7).

Таблица 3.7 — Удельный вес больных меланомой кожи, выявленных на различных стадиях опухолевого процесса, в различных федеральных округах Российской Федерации в 2016 г.

Федеральные округа	Удельный вес больных, выявленных на различных стадиях опухолевого процесса, %				Стадия не установлена
	I	II	III	IV	
Российская Федерация	32,8	46,3	11,0	7,9	2,0
Центральный ФО	32,2	48,4	10,4	7,5	1,4
Северо-Западный ФО	34,9	44,1	11,1	7,8	2,1
Южный ФО	28,1	53,0	10,2	7,1	1,7
Северо-Кавказский ФО	22,9	43,8	15,7	11,0	6,7
Приволжский ФО	34,1	44,5	10,7	9,3	1,3
Уральский ФО	37,6	44,7	10,8	4,9	2,0
Сибирский ФО	32,7	43,5	11,4	8,5	3,9
Дальневосточный ФО	34,0	41,4	13,8	7,9	2,8

Среди Федеральных округов наибольший удельный вес больных МК, выявленных на I стадии, в Уральском ФО (37,6%), наименьший — в Северо-Кавказском (22,9%). Среди субъектов Федерации самые низкие показатели выявления больных меланомой кожи на I стадии опухолевого процесса в Республиках Ингушетия, Калмыкия, Тыва, Чукотском, Ненецком автономных округах и Еврейской автономной области, а также в республиках Адыгея, Чечня (7,7%), Саха (Якутия) и Хакасия (14,3%). В среднем по РФ на ранних (I-II) стадиях меланомы выявлено 79,1% больных с вариабельностью показателей по 8 Федеральным округам от 66,7% в Северо-Кавказском до 82,3% в Уральском.

В 2016 г. в РФ каждый 5-ый больной меланомой (18,9%) был выявлен в запущенных (III-IV) стадиях опухолевого процесса (табл. 3.8).

Таблица 3.8 — Удельный вес больных меланомой кожи, выявленных в запущенных стадиях (III-IV) и показатели первогодичной летальности больных в Российской Федерации в 2016 году

Федеральные округа	Удельный вес больных, выявленных в запущенных (III-IV) стадиях, %	Удельный вес больных, умерших в течение 1 года, %
Российская Федерация	18,9	10,5
Центральный ФО	17,9	9,0
Северо-Западный ФО	18,9	10,6
Южный ФО	17,3	9,5
Северо-Кавказский ФО	26,7	12,2
Приволжский ФО	20,0	11,2
Уральский ФО	15,7	9,7
Сибирский ФО	19,9	12,5
Дальневосточный ФО	21,7	14,7

В результате сравнительного анализа показателей за период с 2006 по 2016 год, установлено значительное снижение удельного веса больных МК, выявленных в запущенных стадиях (-40,6%). Самые высокие показатели запущенности по меланому кожи в Северо-Кавказском ФО (26,7%), самые низкие — в Уральском ФО (15,7%), однако они по-прежнему остаются на недопустимо высоком уровне (18,9%) для меланомы — опухоли наиболее доступной для визуального наблюдения любым специалистом и самоконтроля пациентами при наличии у них онкологической настороженности.

Удельный вес больных МК, умерших в течение первого года после установления диагноза, в 2016 году в РФ составил 10,5%. Показатели первогодичной летальности от меланомы кожи в России за период с 2006 по 2016 г. снизились с 14,2% до 10,5% (-26,01%). Всего в Российской Федерации в 2016 году умерло 5064 больных от ЗНО кожи, из них 3701 (70,3%) больных меланомой.

Современное состояние заболеваемости меланомой кожи населения России характеризуется постоянным ростом показателей, причем среднегодовой темп прироста в 2 раза превышает аналогичный показатель по общей онкологической

заболеваемости. Сохраняющиеся высокие показатели запущенности, одногодичной летальности по меланоме кожи свидетельствуют о неудовлетворительном состоянии диагностики во многих территориях России. Несмотря на наметившиеся тенденции к их снижению, эти показатели остаются высокими для опухолей визуальных наиболее доступных для самонаблюдения и диагностики локализаций.

3.2 Современная онкоэпидемиологическая ситуация по меланоме кожи населения Уральского федерального округа

Результаты анализа онкоэпидемиологической ситуации в Уральском ФО показали, что в 2016 г. зарегистрировано 6218 впервые выявленных больных со ЗНО кожи (C43; C44, 46.0), из них 747 — меланомой (12,01%). Заболеваемость меланомой населения субъектов федерации Уральского ФО в 2016 г. представлена в таблице 3.9.

Таблица 3.9 — Заболеваемость меланомой кожи населения всех субъектов Уральского Федерального округа в 2016 году в сравнении с РФ

Субъекты Уральского ФО	Абс. число случаев	Показатели на 100 тыс. населения		
		Грубый	Стандартизованный	ошибка
Свердловская область	347	8,01	5,28	0,30
Челябинская область	214	6,11	3,73	0,28
Курганская область	45	5,24	3,03	0,47
Тюменская область (без АО)	78	5,32	3,85	0,46
Ханты-Мансийский АО	50	3,06	2,51	0,39
Ямало-Ненецкий АО	13	2,43	2,41	0,92
Уральский ФО	747	6,06	4,08	0,16
Российская Федерация	10454	7,13	4,45	0,05

В 2016 г. в Уральском ФО из всех впервые выявленных больных меланомой 347 (46,5%) — из Свердловской области.

Заболеваемость меланомой населения Уральского ФО в 2016 году в грубых показателях составила 6,06 случаев на 100 тыс. населения (в РФ — 7,13), варьируя в различных субъектах округа от 8,01 в Свердловской области до 2,43 в Ямало-Ненецком АО. В Свердловской области грубый показатель заболеваемости меланомой был выше среднеокружного показателя (6,06) на 32,18%.

Сравнительный анализ стандартизованных показателей (мировой стандарт) свидетельствует о том, что более высокие показатели заболеваемости населения меланомой были также зарегистрированы в Свердловской области (5,28 случаев на 100 тыс. населения) и превышали среднеокружной (4,08 на 100 тыс. населения) на 29,41%. Из 6 субъектов федерации Уральского ФО в 2016 году минимальный уровень заболеваемости населения меланомой был зарегистрирован в Ямало-Ненецком АО, где стандартизованный показатель составил 2,41 на 100 тыс. населения.

В гендерной структуре впервые заболевших меланомой в Уральском ФО преобладали женщины (61,45%), удельный вес мужчин составил 38,55% (соотношение женщин и мужчин и 1,6:1,0).

Сравнительный анализ показателей заболеваемости меланомой по гендерному признаку показал, что в Уральском ФО уровень заболеваемости меланомой женщин в грубых показателях (6,97 на 100 тыс. женского населения) превышает в 1,4 раза заболеваемость мужчин (5,02 на 100 тыс. мужского населения), в стандартизованных эта разница менее выражена (4,35 и 3,90 случая соответственно на 100 тыс. женского и мужского населения) — таблицы 3.10, 3.11.

Таблица 3.10 — Показатели заболеваемости меланомой женского населения В Уральском ФО в 2016 году

Субъекты Уральского ФО	Женщины			
	Абс. число случаев	Показатели на 100 тыс. населения		
		Грубый	Стандартизованный	ошибка
Свердловская область	201	8,58	5,28	0,41
Челябинская область	141	7,43	4,17	0,39
Курганская область	29	6,25	3,35	0,67
Тюменская область (без АО)	50	6,48	4,51	0,68
Ханты-Мансийский АО	30	3,57	2,79	0,55
Ямало-Ненецкий АО	8	2,96	3,08	1,40
Уральский ФО	459	6,97	4,35	0,22
Российская Федерация	6378	8,10	4,70	0,07

Таблица 3.11 — Показатели заболеваемости меланомой мужского населения Уральского Федерального округа в 2016 г.

Субъекты Уральского ФО	Мужчины			
	Абс. число случаев	Показатели на 100 тыс.		
		Грубый	Стандартизованный	ошибка
Свердловская область	146	7,35	5,49	0,48
Челябинская область	73	4,55	3,33	0,41
Курганская область	16	4,06	2,59	0,66
Тюменская область (без АО)	28	4,03	3,2	0,64
Ханты-Мансийский АО	20	2,51	2,32	0,61
Ямало-Ненецкий АО	5	1,89	1,33	0,62
Уральский ФО	288	5,02	3,90	0,24
Российская Федерация	4076	6,0	4,30	0,07

Сравнительный анализ показателей смертности населения в субъектах Уральского ФО (табл. 3.12) показал, что стандартизованный показатель смертности населения Уральского ФО от МК (1,34 на 100 тысяч населения) ниже, чем в среднем по РФ (1,49 на 100 тысяч населения).

Таблица 3.12 — Сравнительный анализ абсолютных и стандартизованных показателей смертности населения РФ от меланомы кожи (C43) в 2016 г.

РФ и округа	Оба пола			Мужчины			Женщины		
	Абс. число	Станд. показа тель	Оши бка	Абс. число	Станд. показа тель	Оши бка	Абс. число	Станд. показа тель	Оши бка
Россия	3701	1,49	0,03	1710	1,77	0,04	1991	1,31	0,03
Уральский ФО	263	1,34	0,09	124	1,63	0,15	139	1,14	0,11
Свердловская обл.	113	1,55	0,15	52	1,94	0,28	61	1,28	0,18
Челябинская обл.	86	1,43	0,16	47	2,04	0,31	39	1,06	0,19
Курганская обл.	26	1,85	0,39	13	2,19	0,63	13	1,53	0,48
Тюменская обл.	26	1,09	0,22	7	0,68	0,26	19	1,37	0,34
Ханты-Мансийский АО	9	0,51	0,19	5	0,53	0,25	4	0,44	0,25
Ямало-Ненецкий АО	3	0,33	0,19	0	0,00	0,00	3	1,11	0,37

Из 6 субъектов Уральского ФО самый высокий стандартизованный показатель смертности зарегистрирован в Курганской области (1,85 на 100 тысяч населения). Стандартизованный показатель смертности от меланомы кожи мужского населения (1,63 на 100 тысяч населения) в 1,4 раза превышают показатели смертности женщин, что соответствует общей тенденции по РФ.

Результаты анализа показателей, характеризующих организацию своевременности выявления больных МК показали, что в 2016 году Уральском Федеральном округе наибольший удельный вес активно выявленных больных меланомой зарегистрирован в Свердловской области 31,8%, который в 1,3 раза превышает среднеокружной показатель (24,0%) и выше среднероссийского (25,8%). В остальных субъектах УФО показатели активного выявления больных меланомой ниже среднеокружного и среднероссийского. Минимальные

показатели активного выявления больных меланомой зарегистрированы в Курганской области (8,5%), Ямало-Ненецком АО (8,3%), Ханты-Мансийском АО (12,0%) и Тюменской области (без АО) — 12,7%, которые в 2,9-1,9 раза ниже среднеокружного и среднероссийского (табл. 3.13).

Таблица 3.13 — Удельный вес больных меланомой кожи (С43), выявленных активно в субъектах Уральского Федерального округа в 2016 г.

Субъекты Уральского ФО	Удельный вес активно выявленных больных меланомой кожи %
Свердловская область	31,8
Челябинская область	21,0
Курганская область	14,6
Тюменская область (без АО)	12,7
Ханты-Мансийский АО	12,0
Ямало-Ненецкий АО	8,3
Уральский ФО	24,0
Российская Федерация	25,8

Анализ структуры впервые выявленных больных меланомой кожи в зависимости от стадии опухолевого процесса показал, что среди 6 субъектов Федерации, входящих в состав Уральского ФО, наибольший удельный вес больных меланомой, выявляемых на I стадии — в Свердловской области (42,2%) и Курганской (42,2%). Однако, последний показатель вызывает большие сомнения, так как в Курганской области самый высокий показатель первогодичной летальности (15,9%) больных меланомой при среднеокружном — 9,7%, низкий показатель (14,6%) активного выявления больных (по округу — 24,0%) и самый высокий показатель смертности.

Следует отметить, что в Уральском ФО среди всех Федеральных округов РФ наибольший удельный вес больных, выявленных на I стадии (37,6%).

Самый низкий показатель удельного веса больных МК, выявленных в запущенных (III-IV) стадиях в 2016 г., был зарегистрирован в Уральском Федеральном округе (15,7%), что ниже среднего показателя по РФ (18,9%).

Вариабельность показателя запущенности по меланоме в 6 субъектах УФО от 23,1% (в Ямало-Ненецком АО) до 12,8 — в Тюменской области (без АО), данные представлены в таблице 3.14.

Таблица 3.14 — Удельный вес больных меланомой кожи, выявленных в запущенных стадиях (III-IV) и показатели первогодичной летальности в субъектах Уральского Федерального округа в 2016 г.

Субъекты Федерации	Удельный вес больных, выявленных в запущенных (III-IV) стадиях, %	Удельный вес больных, умерших в течение 1 года с момента установления диагноза, %
Свердловская область	15,3	10,0
Челябинская область	14,8	9,6
Курганская область	13,3	15,9
Тюменская область (без АО)	12,8	3,8
Ханты-Мансийский АО	19,3	8,6
Ямало-Ненецкий АО	23,1	4,5
Уральский ФО	15,7	9,7
Российская Федерация	18,9	10,5

В Уральском ФО показатель первогодичной летальности в 2016 г. составил 9,7%, что достоверно не отличается от среднего по РФ (10,0%). Среди субъектов Федерации, входящих в УрФО, первогодичная летальность больных меланомой была минимальной (3,8%) в Тюменской области (без АО). Максимально высокий удельный вес больных, умерших от меланомы в течение первого года с момента установления диагноза, вновь зарегистрирован в Курганской области — 15,9%, что в 1,6 раза выше, чем по Уральскому ФО (9,7%) и в РФ (10,5%), (табл. 3.14).

Таким образом, продолжающийся рост заболеваемости МК и ее распространенности среди населения РФ, в том числе в УрФО, низкий удельный вес больных МК, выявленных на I стадии опухолевого процесса, недостаточный уровень активного выявления больных, высокие показатели запущенности,

первогодичной летальности по меланоме кожи, продолжающийся рост показателей смертности, свидетельствуют об актуальности проблемы меланомы кожи и необходимости совершенствования организационных технологий, направленных на раннее выявление больных, в том числе за счет внедрения новых неинвазивных методов диагностики в практику. Приоритетные направления ранней диагностики и профилактики меланомы кожи среди населения должны основываться на региональных эпидемиологических особенностях [40; 146; 84] как среди всей популяции РФ, так и у отдельных групп населения, проживающих на определенных территориях.

Особенности современной онкоэпидемиологической ситуации по меланому кожи в РФ свидетельствуют о необходимости разработки и проведения дополнительных профилактических мероприятий, внедрения современных алгоритмов обследования пациентов с подозрением на меланому кожи.

Глава 4.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ КЛИНИЧЕСКОГО ОСМОТРА ПИГМЕНТИРОВАННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ КОЖИ С ПРИМЕНЕНИЕМ СТАНДАРТНОЙ ПОВЕРХНОСТНОЙ ДЕРМАТОСКОПИИ

4.1 Анализ обращаемости пациентов в медицинские организации косметологического профиля

Для изучения нозологической структуры заболеваемости злокачественными новообразованиями кожи проведен анализ обращаемости пациентов в медицинскую организацию косметологического профиля. Для выявления удельного веса новообразований кожи в структуре обращаемости пациентов косметологического профиля проведен анализ распределения ранговых значений различных дерматологических патологий. В исследуемую группу были включены 956 пациентов, обратившихся самостоятельно в течение 4 месяцев на амбулаторный прием к врачам косметологической клиники в возрасте от 8 до 80 лет. Результаты анализа показали, что в общей структуре обращаемости к косметологу ведущее место занимают инволюционные изменения кожного покрова (55,9%), различные формы акне и постакне (14,1%) и болезни волос (10,0%). Удельный вес пациентов с новообразованиями кожи от всех обратившихся к врачам косметологам за исследуемый период составил 8,7 % (n=83), (рис. 4.1).

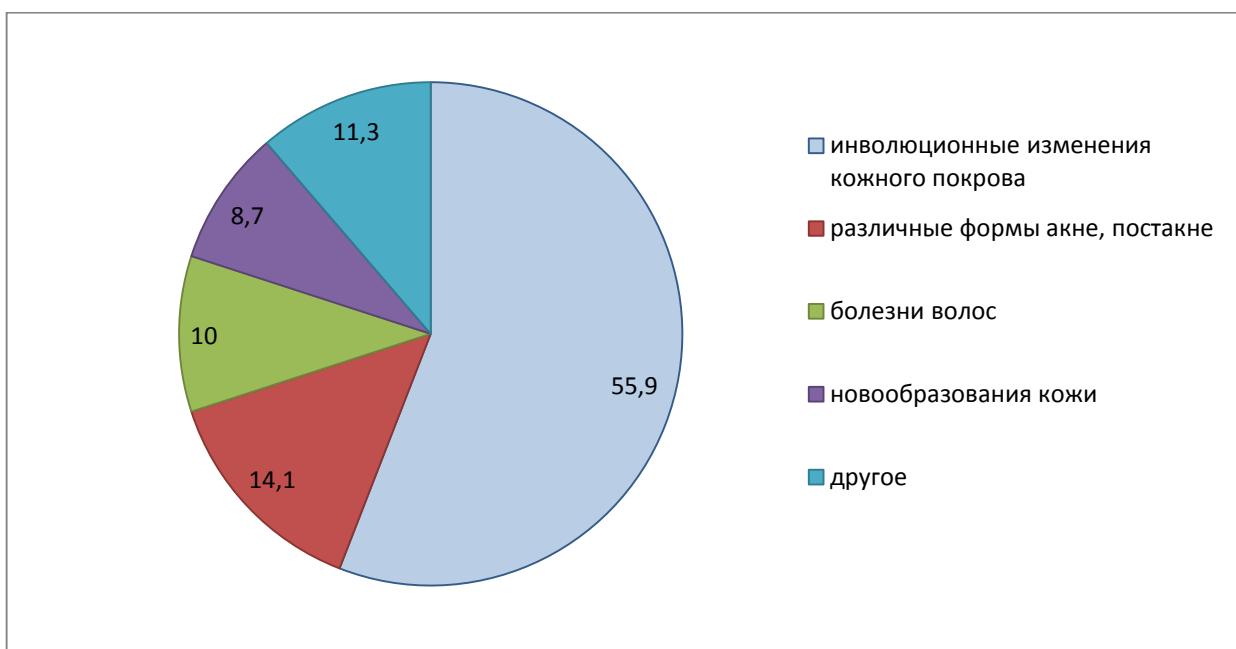


Рисунок 4.1 — Удельный вес различной патологии кожи в общей структуре обращаемости к врачу-косметологу (%)

Соотношение мужчин и женщин среди обратившихся с новообразованиями кожи составляет один к семи. Анализ социальной структуры обратившихся показал высокий удельный вес пациентов, занимающихся интеллектуальным трудом (53,6%), восьмую часть обратившихся (12,5%) составили пенсионеры. Обращения школьников к косметологам, инициированные родителями, составили 4,8%. Наибольший удельный вес (43,4%) среди обратившихся по поводу новообразований кожи составили женщины в возрасте 31-50 лет.

Наследственность по онкопатологии в целом среди обратившихся к врачам-косметологам с НОК была отягощена у 32,1 % пациентов, по раку кожи — у 3,6% пациентов, во всех случаях это была базальноклеточная карцинома. Солнечные ожоги, сопровождавшиеся шелушением кожи, в возрасте до 18 лет имели 62,8% обратившихся, из них 27,5% пациентов имели солнечные ожоги более трех раз.

Удаление новообразований кожи радиоволновым или хирургическим методами проведено 81,4% пациентов с последующим гистологическим исследованием материала, 15,0% пациентов рекомендовано динамическое наблюдение за новообразованиями кожи.

Определена нозологическая структура заболеваемости новообразованиями кожи по обращаемости на амбулаторный косметологический прием, из которых доброкачественные новообразования кожи составили 96,45%, злокачественные новообразования — 3,6%.

Среди всех новообразований, по поводу которых обращались пациенты, чаще всего были диагностированы меланоцитарные невусы кожи — 43,4%. Удельный вес себорейного кератоза составил 24,1%, доброкачественных эпителиальных опухолей вирусной этиологии — 20,5%, сосудистых новообразований кожи — 7,2%, кожного рога — 1,2%. Злокачественные новообразования были выявлены в 3,6% случаев НОК, из них в одном случае (1,2%) диагностирована базальноклеточная карцинома, у двух пациентов (2,4%) — поверхностно-распространяющаяся меланома кожи на фоне меланоцитарного невуса (рис. 4.2). Пациенты направлены в поликлинику ГБУЗ СО «СООД» для лечения. Диагнозы злокачественных новообразований кожи в 100% случаев подтверждены результатами гистологического исследования.

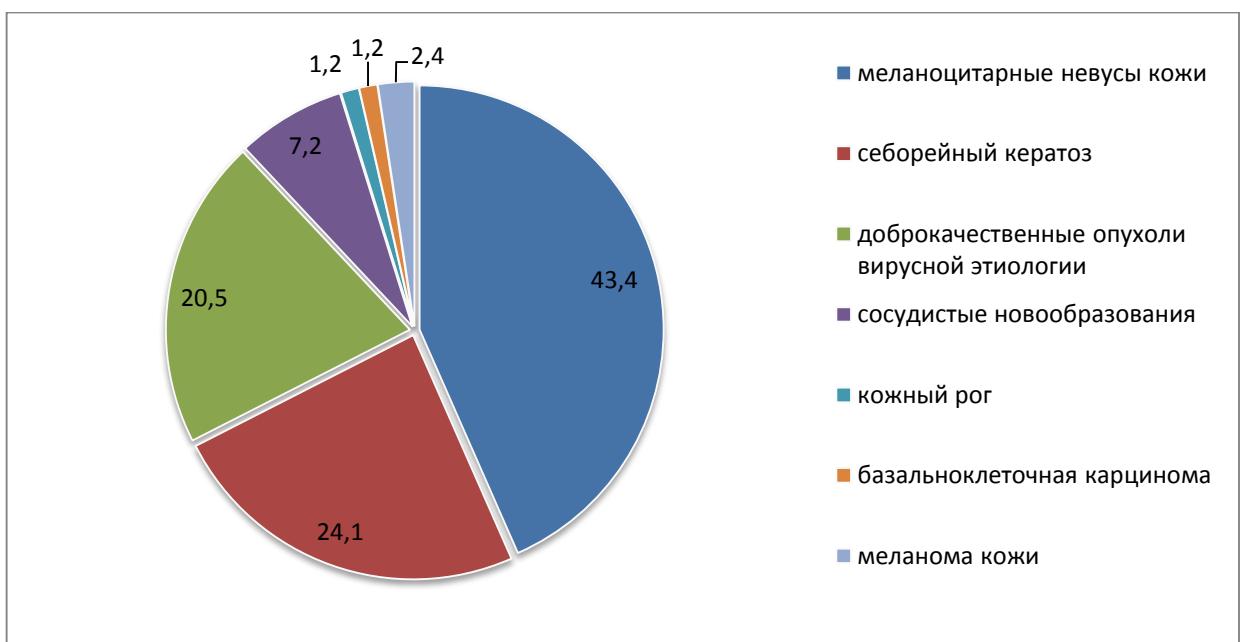


Рисунок 4.2 — Удельный вес различных НОК по обращаемости к врачам-косметологам (%)

Таким образом, только за 4 месяца амбулаторной косметологической практики в 3,6% случаев обращений пациентов заподозрен диагноз злокачественного новообразования кожи (2,4% — меланома кожи, 1,2% — базальноклеточный рак кожи), что свидетельствует о необходимости широкого внедрения в практику врачей-косметологов новых эффективных неинвазивных скрининговых методов дифференциальной диагностики новообразований кожи и по показаниям их последующего мониторинга.

4.2 Исследование эффективности клинического осмотра с использованием дерматоскопии для диагностики новообразований кожи на амбулаторном специализированном дерматовенерологическом приеме

С целью изучения эффективности клинического осмотра новообразований кожи с использованием стандартной дерматоскопии проведено клиническое и дерматоскопическое исследование 1030 новообразований кожи у 800 пациентов, последовательно обратившихся на прием к дерматовенерологу. Из них в 441 случае по показаниям выполнено удаление новообразований радиоволновым или хирургическим методом. Показаниями для удаления новообразований кожи явились подозрение на меланому кожи и диспластические невусы, все случаи сложной дифференциальной диагностики, а также все меланоцитарные новообразования, находящиеся в местах постоянного травмирования.

В случаях подозрения на меланому кожи пациенты направлялись в ГБУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер» для хирургического иссечения новообразований и последующего лечения. В этих случаях гистологическое исследование материала проводилось в Государственном бюджетном учреждении Свердловской области «Свердловский областной онкологический диспансер» г. Екатеринбурга. В случаях доброкачественных новообразований удаление выполнено в многопрофильной клинике «Уральская» радиоволновым методом под местной анестезией. Гистологическое исследование

материала проводилось в патоморфологической лаборатории ГБУЗ СО «Свердловская областная клиническая больница № 1» г. Екатеринбурга.

В выборку включены все пациенты с верифицированными диагнозами НОК, в том числе пациенты с меланомой кожи на ранних (I-II) стадиях и диспластическими невусами, когда правильная и своевременная диагностика наиболее важна для дальнейшего прогноза течения заболевания ($n=441$). Удаление новообразований различными методами и последующее гистологическое исследование было выполнено в 42,8% случаев.

Удельный вес установления предварительного диагноза по данным визуального клинического осмотра и стандартной дерматоскопии и окончательного диагноза по данным патоморфологического исследования после эксцизионной биопсии всех НОК представлен в таблице 4.1.

Таблица 4.1 — Структура новообразований по данным визуального клинического осмотра с применением дерматоскопии и по данным гистологического заключения ($n=441$)

Диагноз	Удельный вес установления диагноза НОК, абс. (%)		р
	по данным визуального осмотра с использованием дерматоскопии	по данным гистологического заключения	
Доброкачественные новообразования кожи	349 (79,1%)	361 (81,9%)	0,28
Диспластические меланоцитарные невусы	82 (18,6%)	67 (15,2%)	0,14
Меланома кожи на ранних стадиях	10 (2,3%)	13 (2,9%)	0,86

Группу доброкачественных новообразований кожи составили меланоцитарные невусы без признаков дисплазии ($n=263$), себорейный кератоз ($n=74$) и гемангиомы кожи ($n=12$) в случаях травмирования, наличия геморрагических корочек на поверхности новообразований, затрудняющих визуальную и дерматоскопическую диагностику.

Таким образом, в данной выборке, достоверных различий в правильности постановки диагноза при клиническом осмотре дерматолога с применением рутинной дерматоскопии и результатом гистологии не выявлено (табл. 4.2.1).

На следующем этапе исследования проведена оценка диагностической значимости применения рутинной дерматоскопии для диагностики новообразований кожи.

Из 441 гистологического исследования новообразований кожи совпадение с клинически установленным диагнозом было в 355 случаях (80,5%), расхождение - в 86 случаях (19,5%). Совпадение клинического дерматоскопического и гистологического диагнозов ($n=355$) выявлено в случаях доброкачественных новообразований кожи ($n=305$), диспластических невусов ($n=45$) и меланомы кожи ($n=6$). Из 86 случаев расхождения диагнозов установлено 24 (27,9%) случая гиподиагностики меланомы кожи и диспластических невусов, 34 (39,5%) случая гипердиагностики меланомы кожи и диспластических невусов.

Проведен анализ причин расхождения клинического и дерматоскопического обследования с патоморфологическим диагнозом в случаях сложной дифференциальной диагностики новообразований кожи, к которым относятся больные с диспластическими невусами и меланомой кожи, особенно на ранних (I-II) стадиях (табл. 4.2).

Таблица 4.2 — Визуальные признаки новообразований, влияющие на гиподиагностику меланомы кожи при клиническом осмотре дерматолога с использованием рутинной дерматоскопии

Признак	Частота встречаемости	
	абс.	%
1. Малый размер новообразования (<6мм)	17	70,8
2. Визуально и дерматоскопически определяемые ровные четкие контуры	3	12,5
3. Клинически и дерматоскопически определяемая однородность цвета	6	25,0
4. Беспигментные или мало пигментированные новообразования	5	20,8

Примечание: у одного больного могло быть несколько причин гиподиагностики, в связи с чем общая частота встречаемости признаков превышает 100%.

В соответствии с приведенными данными основными причинами гиподиагностики меланомы кожи являются малый размер новообразования (70,8%, рис. 4.3), визуальная однородность цвета (25,0%, рис. 4.4), беспигментные или мало пигментированные новообразования (20,8%, рис. 4.5), визуально и дерматоскопически определяемые ровные и четкие контуры (12,5%, рис. 4.6).



Рисунок 4.3 — Дерматоскопическое изображение меланомы кожи. Линейный размер меланомы кожи меньше 6 мм



Рисунок 4.4 — Клиническое и дерматоскопическое изображение диспластического невуса кожи лба: клинически определяется визуальная однородность цвета



Рисунок 4.5 — Клиническое и дерматоскопическое изображение малопигментированной меланомы кожи живота, выше — себорейный кератоз



Рисунок 4.6 — Клиническое и дерматоскопическое изображение меланомы кожи тыльной поверхности стопы, малый размер новообразования, клинически визуальная однородность цвета, клинически и дерматоскопически определяемые ровные и четкие контуры

Проведен анализ причин гипердиагностики меланомы кожи в сложных диагностических случаях (таблица 4.3).

Таблица 4.3 — Визуальные признаки новообразований, влияющие на гипердиагностику меланомы кожи при клиническом осмотре дерматолога с использованием рутинной дерматоскопии

Признак	Частота встречаемости	
	абс.	%
1. Большой (свыше 10 мм) размер новообразования	13	54,2
2. Клинически и дерматоскопически определяемые неровные контуры и асимметричность новообразования	9	37,5
3. Клинически и дерматоскопически определяемая неоднородность цвета	15	62,5
4. Наличие в новообразовании фрагментов темно-коричневого и черного цвета при дерматоскопии новообразований	8	33,3

Примечание: у одного больного могли быть несколько причин гипердиагностики, в связи с чем общая частота встречаемости признаков превышает 100%.

В соответствии с данными таблицы 4.3, основными причинами, которые приводят к гипердиагностике меланомы кожи, являются неоднородность цвета (62,5%; рис. 4.7, 4.9), размер новообразований более 10 мм (54,2%; рис. 4.8, 4.10), неровные контуры и асимметричность новообразования (37,5%; рис. 4.7, 4.10), а также наличие в новообразовании фрагментов темно-коричневого и черного цвета (33,3%; рис. 4.7, 4.8, 4.9, 4.10).



Рисунок 4.7 — Клиническое и дерматоскопическое изображение диспластического невуса кожи плеча: неоднородность цвета, неровные контуры и асимметричность новообразования, наличие в новообразовании фрагментов темно-коричневого и черного цвета, расположенных эксцентрично



Рисунок 4.8 — Пигментированная дерматофиброма кожи бедра

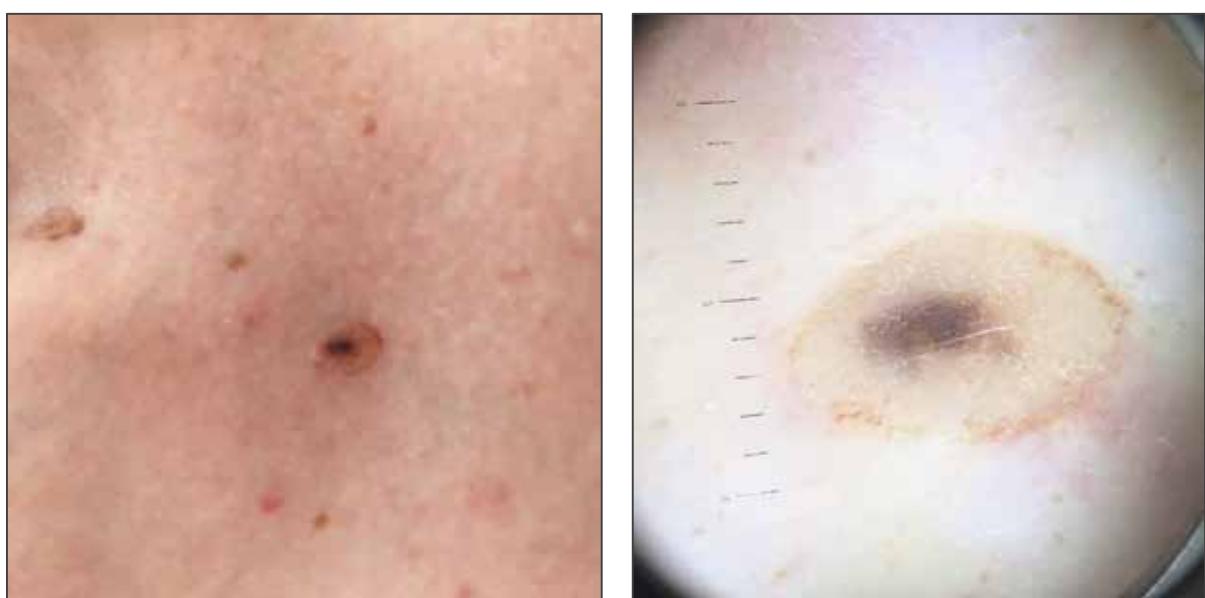


Рисунок 4.9 — Клиническое и дерматоскопическое изображение диспластическогоnevуса кожи живота



Рисунок 4.10 — Дерматоскопическое изображение диспластическогоnevуса кожи спины

Результаты расчёта показателей диагностической точности, чувствительности и специфичности кинического осмотра с применением дерматоскопии для диагностики новообразований кожи представлены в таблице 4.4.

Таблица 4.4 — Эффективность осмотра дерматолога с применением рутинной дерматоскопии для диагностики новообразований кожи (n=441)

Показатель	Для доброкачественных НОК (1)	Для диспластических невусов (2)	Для МК (3)	p_{1-2}	p_{1-3}	p_{2-3}
Чувствительность	91,2%	71,2%	46,2%	<0,001	<0,001	0,099
Специфичность	76,0%	90,7%	99,1%	<0,001	<0,001	<0,001
Диагностическая точность	88,4%	87,8%	97,5%	>0,05	<0,001	<0,001

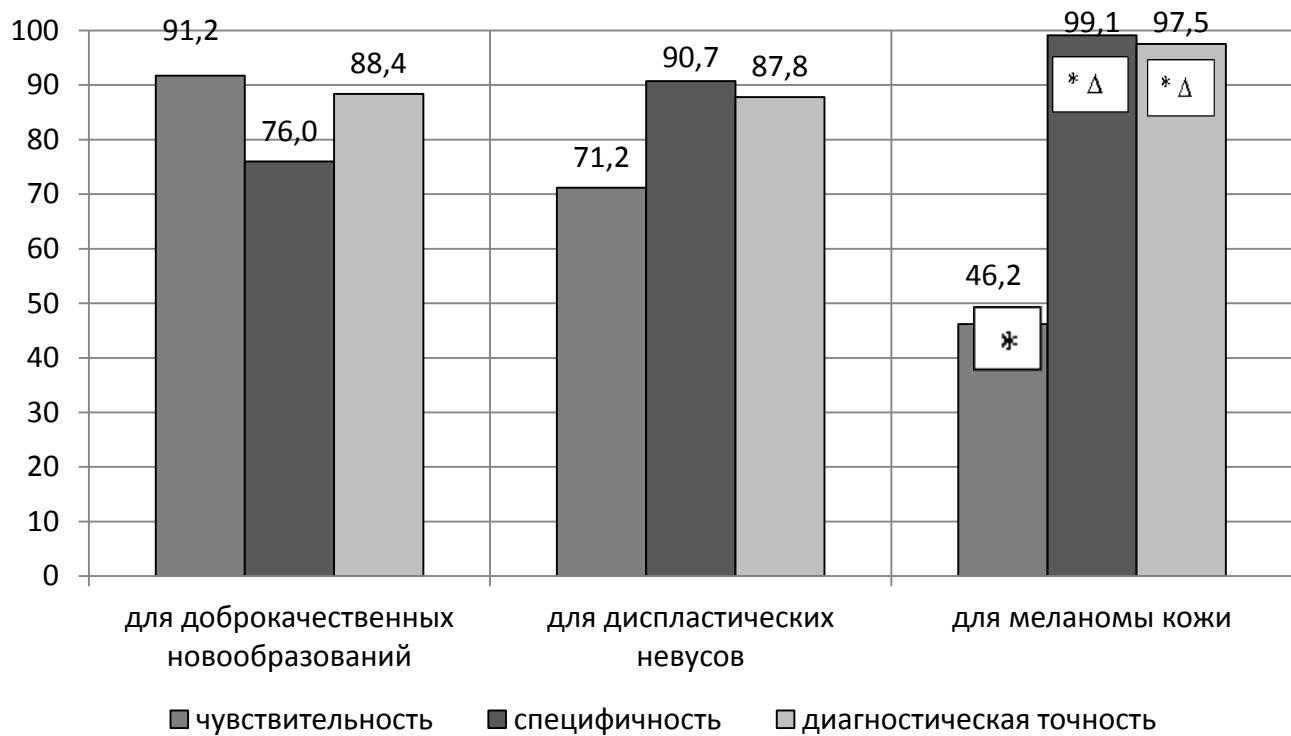


Рисунок 4.11 — Диагностическая точность, чувствительность и специфичность визуальной диагностики новообразований кожи с применением метода поверхностной дерматоскопии; * — различия достоверны между группами с доброкачественными НОК и меланомой кожи; Δ — различия достоверны между группами с диспластическими невусами и меланомой

Результаты исследования показали (рис. 4.11), что чувствительность клинического осмотра с применением дерматоскопии для доброкачественных новообразований кожи (91,2%) на 45,0% выше, чем чувствительность диагностики меланомы кожи (46,2%). Но при этом определяется высокая (99,1%) специфичность клинической и дерматоскопической диагностики меланомы кожи, что свидетельствует о большой вероятности совпадения диагноза с данными патоморфологического исследования. Диагностическая точность для меланомы кожи составляет 97,5%, что на 9,1% выше, чем точность диагностики доброкачественных новообразований кожи (88,4%) с применением метода дерматоскопии.

На следующем этапе исследования был разработан **«показатель гиподиагностики»**, т.е. число больных, которым необходимо провести клиническое и дерматоскопическое исследование новообразований кожи для того, чтобы у одного из них установленный клинический диагноз не подтвердился результатом гистологического исследования. Показатель гиподиагностики рассчитывали, как отношение неверно диагностированных случаев ко всем случаям НОК в данной группе. Этот показатель составил 63,0 в случае меланомы кожи. Таким образом, при осмотре 63 больных с новообразованиями кожи в ситуациях сложной дифференциальной диагностики, дерматовенеролог допускает один случай гиподиагностики меланомы кожи.

Таким образом, высокий показатель специфичности осмотра новообразований кожи dermatovenerologom с применением рутинной дерматоскопии демонстрирует практически безошибочную диагностику меланомы кожи в случаях типичных по клинической картине заболевания.

Проведен сравнительный анализ обращаемости пациентов с новообразованиями кожи в поликлинику ГБУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер» в октябре-декабре 2016 года. Больные были направлены онкологами, терапевтами, дерматологами при возникновении сложностей в дифференциальной диагностике новообразований кожи и подозрении на злокачественный процесс. Группа больных с НОК, обратившихся в

поликлинику ГБУЗ СО «СООД» за указанный период времени, составила 340 человек. Из них у 223 (65,59%) человек после хирургической эксцизии поставлен диагноз меланомы кожи различных локализаций. Соответственно у 117 (34,41%) больных диагностированы доброкачественные новообразования кожи. Однако, у трех пациентов с диагнозом меланома кожи в описании результатов осмотра врача, который направил пациента в ГБУЗ СО «СООД», было указано «дерматоскопически признаков малигнизации нет». То есть в каждом 74 случае (показатель гиподиагностики составляет 74,3) по результатам осмотра и дерматоскопии диагностирован меланоцитарный невус, а по результатам последующего гистологического исследования материала установлен диагноз меланомы кожи.

Полученные данные не противоречат результатам нашего исследования (показатель гиподиагностики меланомы кожи в случаях сложной дифференциальной диагностики составил 63,0). Полученный показатель не может быть использован в качестве «эталона», так как вся группа больных (340 человек) была направлена на консультацию в ГБУЗ СО «СООД» разными специалистами.

Для наглядной интерпретации «показателя гиподиагностики» новообразований кожи можно обратиться к нормативам амбулаторного приема дерматовенеролога. По действующему Письму Минздрава России от 2014 года рекомендовано среднее число посещений в год на 1,0 занятую врачебную должность дерматолога и составляет 5000 человек в год (Письмо Минздрава России от 18.03.2014 № 16-0/10/2-1796).

При анализе обращаемости пациентов за 2016 год в дерматовенерологическое отделение МБУ ЦГКБ № 1 Октябрьского района г. Екатеринбурга, население которого составляет 145322 человек, по данным статистики зарегистрировано 12524 первичных обращений. Диагноз различных новообразований кожи поставлен 469 больным, что составило 3,74% от числа первичных обращений. Из них в 289 случаях (61,6%) диагностирован себорейный кератоз, в 12,0% случаев — меланоцитарные невусы, в 6,2% случаев — гемангиомы. В 8,0% случаев поставлен диагноз диспластического невуса кожи.

Подозрение на злокачественную опухоль кожи обнаружено в 12,2% случаев, из них в 2,0% — подозревалась меланома кожи, в 10,2% — базальноклеточная карцинома. Все больные направлены на консультацию онколога для уточнения диагноза и решения вопроса о дальнейшей тактике лечения.

Таким образом, предполагаемое число посещений дерматолога пациентами с новообразованиями кожи должно составить 187 человек в год. Учитывая, что удельный вес случаев сложной дифференциальной диагностики в этом исследовании составил 42,8%, после расчёта «показателя гиподиагностики», можно предположить, что дерматолог каждый год может допустить гиподиагностику 4-5 диспластических невусов и 1-2 меланомы кожи.

Диагноз злокачественных новообразований кожи в 100% случаев подтвержден результатами патоморфологического исследования.

Диагностические ошибки за счет гиподиагностики процесса имеют наиболее неблагоприятные для течения заболевания и прогноза жизни последствия, что диктует необходимость внедрения в клиническую практику новых современных неинвазивных методов обследования меланоцитарных новообразований кожи (спектрофотометрического интрадермального анализа, конфокальной лазерной сканирующей микроскопии).

4.3 Протокол дерматоскопического исследования

Серьезную диагностическую проблему представляет меланома кожи, лишенная типичных клинических и дерматоскопических признаков. Объективные трудности представляет диагностика беспигментной меланомы, акральной лентигинозной меланомы, для которой характерна гетерогенность клинических проявлений, что может привести к несвоевременной диагностике распространения опухоли.

Важным вопросом для клинициста в ведении пациента с меланоцитарными, в том числе диспластическими невусами, является определение признаков злокачественности при существующем сходстве симптомов диспластического

невуса и ранней меланомы [210]. Так, при использовании клинических критериев ABCD(E) при оценке диспластического невуса каждая характеристика будет спорной, поскольку для ДН характерны те же клинические признаки, что и для ранней меланомы (асимметрия, неровность контуров, изменчивость цвета, диаметр более 6 мм, увеличение размеров очага).

Если дерматоскопия не сопровождается фотодокументацией дерматоскопических изображений (а именно такая ситуация существует в реальной амбулаторной практике абсолютного большинства российских специалистов — дерматовенерологов и врачей - косметологов), то при наблюдении пациента в динамике сложно сравнивать результаты текущего и предыдущего дерматоскопического обследования, особенно если их проводят разные специалисты. Это обусловлено тем, что отсутствует стандартизованный протокол фиксации выявленных дерматоскопических признаков с использованием определенной последовательности и унифицированной терминологии их описания с учетом того или иного использованного дерматоскопического алгоритма.

Для единообразия описания морфологических элементов и выявленных дерматоскопических структур разработан типовой протокол дерматоскопического исследования новообразования, подозрительного на меланому кожи (рис. 4.12).

Типовой протокол позволяет специалистам в ежедневной практике стандартизовано оформлять результаты дерматоскопии в соответствии с текстовым шаблоном, не затрачивая много времени на описание визуализируемых дерматоскопических структур, и сравнивать результаты дерматоскопии в динамике наблюдения пациента.

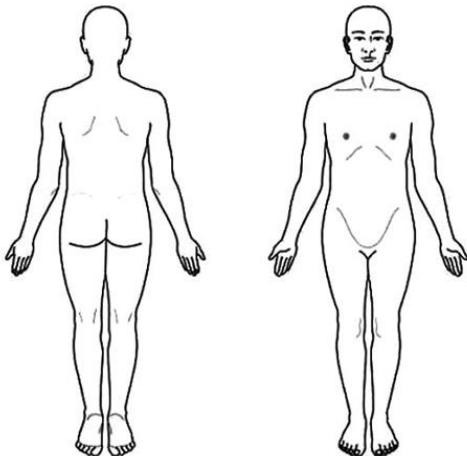
ПРОТОКОЛ ДЕРМАТОСКОПИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Учреждение, где проведено дерматоскопическое исследование

2. Ф.И.О. пациента _____

Возраст _____ Пол _____

3. Локализация новообразований



4. **Макроморфология исследуемого новообразования:** пигментированное пятно, папула, бляшка, беспигментная папула (бляшка), эритематозная бляшка, язва, перифокальное воспаление, гипопигментация, депигментация (нужное подчеркнуть) приподнятые «жемчужные» края, другое (дополнить)

5. **Дерматоскопическое исследование проведено с использованием дерматоскопа** (указать модель дерматоскопа) и кратность увеличения

6. **Размер новообразования (в мм)** _____

7. **Общая структура исследуемого элемента:** сетчатая (ретикулярная), глобулярная, гомогенная, ретикулярно-гомогенная, глобулярно-гомогенная, глобулярно-сетчатая, «звездная» лучистость, параллельные полосы, «бульжная мостовая», многокомпонентная, лакунарная, неспецифическая (нужное подчеркнуть)

8. **Выявлены следующие дерматоскопические структуры** (нужное подчеркнуть):

- пигментная сеть (типичная, атипичная)
- резкий обрыв пигментной сети по периферии (указать локализацию) _____
- негативная сеть
- псевдосеть (периферическая, центральная)
- пигментные точки и глобулы: правильной, неправильной формы, характер распределения (равномерно, неравномерно), преимущественная локализация (по периферии, в центре, по всему очагу), размер (одинаковый, разный), цвет (одинаковый, разный)
- псевдоподии
- полосы, штрихи

- бело–голубые структуры (бело–голубая вуаль)
- пигментация диффузная, равномерная, однородная
- пигментные «кляксы»
- пигментация по типу колеса со спицами
- пигментные структуры в виде кленового листа
- серая зернистая пигментация
- гиперпигментация (центральная, периферическая, гомогенная)
- гипопигментация (центральная, периферическая, перифокальная)
- структуры (зоны) регресса пигмента
- сосудистые структуры: точечные, в виде запятой, шпилек, древовидные, гломеруллярные, полиморфные, в виде «нити жемчуга», лакуны (гомогенные, тромбированные, разноцветные, двухцветные), «сосудистая корона»
- центральная рубцовоподобная зона
- эрозии, изъязвление
- церебриформные структуры
- милиоподобные кисты
- край «изъеденный молью»
- структуры по типу отпечатка пальца
- псевдофолликулярные отверстия
- серо-голубые оvoidные структуры
- «фоновая» фотоповрежденная кожа
- желтые агрегаты сальных желез
- кератоз, десквамация
- картина «клубничных зерен»
- эритема

9. Использованный диагностический алгоритм (нужное подчеркнуть):

ABCDE, диагностический 7-балльный алгоритм Argenziano, метод 11-балльной оценки по Menzies, метод 3-балльной системы оценки Р.Джор и др.

10. Заключение _____

11. Рекомендации _____

Ф.И.О. врача _____

Дата _____ Подпись _____

Рисунок 4.12 — Протокол дерматоскопического исследования

Анализируя собственные результаты и данные литературы, выделены клинические ситуации, при которых рекомендуется дополнительное исследование другими неинвазивными методами [5; 117; 185].

Сложные для дифференциальной диагностики меланомы кожи клинические ситуации:

- солитарная растущая папула/бляшка розового цвета без субъективных симптомов болезненности и зуда (подозрение на беспигментную меланому);
- случаи дифференциальной диагностики диспластического невуса с ранней неинвазивной меланомой, особенно локализованные в эстетически и функционально значимых областях, необоснованное иссечение которых может привести к функциональным нарушениям или косметическому дефекту;
- новообразования по типу невуса Спитц;
- атипичные голубые невусы: глубоко прорастающие и ассоциированные с невоклеточными невусами, гипопигментированные, имеющие сателлитные очаги;
- акральные пигментированные новообразования с атипичными клиническими и/или дерматоскопическими признаками;
- пигментированные новообразования на волосистой части головы;
- рецидивирующий меланоцитарныйnevus (псевдомеланома), развивающийся на рубце после неполного деструктивного удаления доброкачественного меланоцитарного невуса;
- дерматофибромы с атипичной дерматоскопической картиной;
- некоторые особые варианты себорейного кератоза (т.н. меланоакантома) для которых характерна не только пролиферация кератиноцитов, но и меланоцитов (диффузная или клональная);
- образование с негативной пигментной сетью;
- толстые опухоли, при исследовании которых дерматоскопические признаки могут быть незначительны;

- случаи несоответствия клинической картины и результатов дерматоскопии;
- «сомнительные» очаги на открытых участках головы и шеи: плотные с явлениями склероза или индурации, в половине случаев беспигментные (подозрение на десмопластическую меланому).

В сомнительных случаях рекомендуется проконсультироваться с более опытными коллегами или направить пациента (при условии информированного согласия) на дополнительное обследование более информативными методами неинвазивной диагностики — спектрофотометрического интрадермального анализа (СИАскопии) и/или конфокальной лазерной сканирующей микроскопии (КМ).

В сложных диагностических ситуациях при отсутствии возможности дополнительного обследования пациента следует направить на эксцизионную биопсию.

Глава 5.

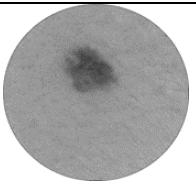
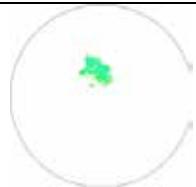
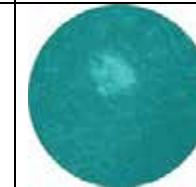
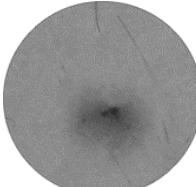
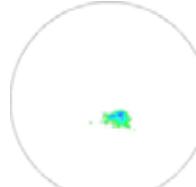
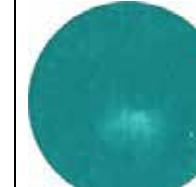
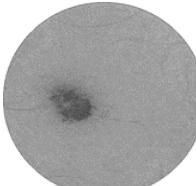
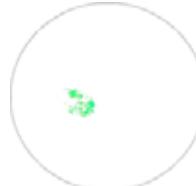
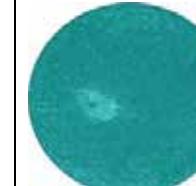
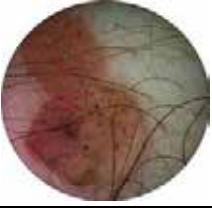
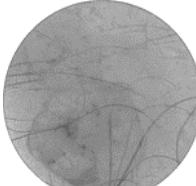
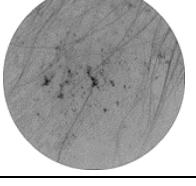
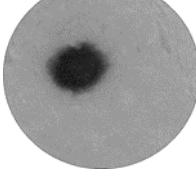
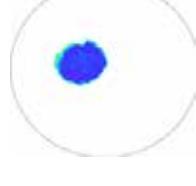
СПЕКТРОФОТОМЕТРИЧЕСКИЙ ИНТРАДЕРМАЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ НОВООБРАЗОВАНИЙ КОЖИ

5.1 Спектр референтных диагностических значений СИАграфических изображений меланоцитарных новообразований кожи

Одним из важных стратегических подходов к своевременному выявлению меланоцитарных новообразований кожи является их ранняя диагностика путем применения неинвазивных методов исследования, которые позволяют получить информацию об изучаемом объекте без нарушения целостности кожных покровов. Современным цифровым визуальным методом диагностики новообразований кожи является спектрофотометрический интрадермальный анализ (СИАскопия).

На первом этапе исследования спектра референтных диагностических значений СИАграфических изображений меланоцитарных новообразований кожи было проведено спектрофотометрическое интрадермальное исследование 200 новообразований в случаях сложной дифференциальной диагностики при применении только клинического осмотра и стандартной дерматоскопии. Набор СИАграфических данных проводился в течение более длительного периода с 2010 по 2016 годы и являлся независимым этапом выполняемой работы. Основным критерием включения пациентов для данного этапа исследования являлась сложность дифференциальной диагностики новообразования. Кроме того, в выборку были дополнительно включены пациенты с предварительным диагнозом меланома кожи из группы, обратившихся на прием в Государственное бюджетное учреждение Свердловской области «Свердловский областной онкологический диспансер». В группу вошли пациенты с диагнозом доброкачественные меланоцитарные невусы ($n=74$), диспластические невусы ($n=62$), меланома кожи на ранних (I-II) стадиях течения опухолевого процесса ($n=14$), меланома кожи на поздних стадиях ($n=48$), беспигментная меланома кожи ($n=2$). Во всех случаях проведено гистологическое исследование послеоперационного материала.

Примеры СИАскопических изображений меланоцитарных невусов кожи в случаях сложной дифференциальной диагностики представлены на рисунке 5.1.

НОК	Дерматоскопич еское изображение	СИАскан общего меланина	СИАскан дермального меланина	СИАскан распределения гемоглобина	СИАскан коллагена
Невус					
ДН					
ДН					
Травмирован ныйnevus					
Лентиго					
Голубой nevus					

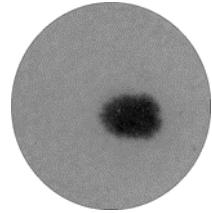
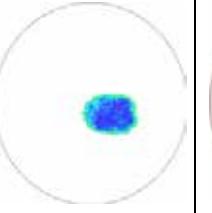
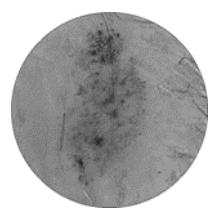
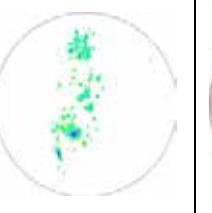
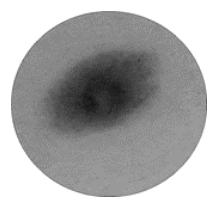
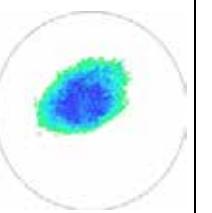
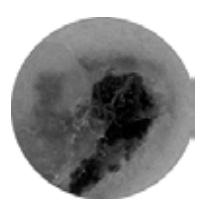
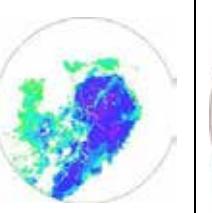
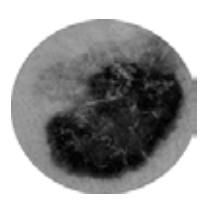
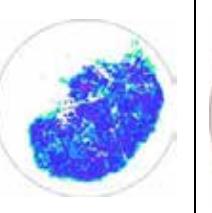
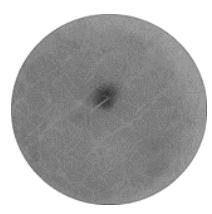
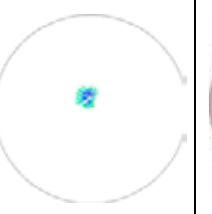
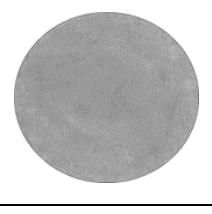
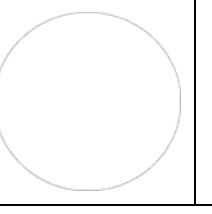
Невус Шпиц					
Ранняя МК					
Ранняя МК					
МК на поздних стадиях					
МК на поздних стадиях					
Беспигментная МК с очагом пигментации					
Беспигментная МК					

Рисунок 5.1 — Спектрофотометрический интрадермальный анализ меланоцитарных новообразований кожи

Определен спектр диагностических значений СИАграфа общего меланина, данные представлены в таблице 5.1.

Таблица 5.1 — Референтные диагностические значения СИАграфа общего меланина

Меланоцитарные новообразования кожи	Максимальный диаметр (у.е.) $M \pm \sigma$	Доля новообразований кожи с диаметром более 100 у.е. абс. (%)	Площадь образования (у.е. ²), $M \pm \sigma$
1. Доброкачественные меланоцитарные невусы (n=74)	85,24±34,07	27 (36,48%)	6546,8±4336,6
2. Диспластические невусы (n=62)	91,62±35,80	26 (41,94%)	7812,5±3432,6
3. Меланома кожи на ранних стадиях (n=14)	85,07±40,60	6 (42,86%)	4080,1±3438,9
4. Меланома кожи на поздних стадиях (n=48)	156,82±24,52	48 (100,0%)	19478,9±4890,8
5. Беспигментная меланома кожи (n=2)		Пигмента не выявлено	
p ₁₋₂	0,24	0,76	0,066
p ₁₋₃	0,39	2,62	0,026
p ₁₋₄	<0,001	<0,001	<0,001
p ₂₋₃	0,34	1,64	<0,001
p ₂₋₄	<0,001	<0,001	<0,001
p ₃₋₄	<0,001	<0,001	<0,001

Примечание: за у.е. принят размер, получаемый с помощью СИАскопического интрадермального исследования новообразования (кратность увеличения СИАскана по сравнению с осмотром новообразований невооруженным глазом составляет ×40 раз).

При оценке СИАграфа общего меланина (табл. 5.1), только меланомы кожи на поздних стадиях обладают статистически большим размером (диаметром и

общей площадью очага), чем все другие пигментированные новообразования кожи, включая меланомы кожи на ранних стадиях (I-II стадии течения опухолевого процесса). Однако, важное значение для прогноза жизни больных имеет диагностика меланомы кожи именно на ранних стадиях, поэтому в данном случае дифференциация по размерам образования не будет иметь значения для диагностики при помощи СИАскопии. При попытке выделения новообразований по их линейному размеру и площади, оказалось, что большее значение этих показателей можно обнаружить только у меланом кожи на поздних стадиях течения опухолевого процесса. Все остальные пигментированные новообразования сравнимы по линейным размерам.

Установлено, что самыми минимальными по площади являются меланомы на ранних стадиях ($n=14$). Таким образом, площадь общего меланина не может являться дифференциальным диагностическим признаком меланомы кожи. При диспластических невусах площадь общего меланина на соответствующем СИАграфе больше ($7812,5 \pm 3432,6$ у.е.²), по сравнению с доброкачественными меланоцитарными невусами ($6546,8 \pm 4336,6$ у.е.²).

Важным является существенный разброс показателей среднеквадратичных отклонений, что свидетельствует в пользу того, что отличающиеся по доброкачественному и злокачественному потенциалу меланоцитарные новообразования могут иметь самые разнообразные линейные размеры (от минимальных до максимальных) и различную площадь очага.

Для редких беспигментных форм меланомы кожи — СИАграф общего меланина не имеет диагностического значения, так как пигмент на СИАграфе не обнаруживается.

Таким образом, можно сделать следующий вывод: СИАграф общего меланина, как диагностический критерий, имеет значение только для диагностики пигментированных форм меланомы кожи на поздних стадиях течения опухолевого процесса.

Данные по определению спектра референтных диагностических значений СИАграфа дермального меланина представлены в таблице 5.2.

Таблица 5.2 — Референтные диагностические значения СИАграфа дермального меланина

Меланоцитарное новообразования кожи	Максимальный диаметр (у.е.) $M\pm\sigma$	Доля новообразований с диаметром более 50 у.е. абс. (%)	Площадь новообразования (у.е. ²) $M\pm\sigma$	Доля новообразований, в которых синий цвет преобладал над зеленым* абс. (%)	Доля образований с наличием красного цвета* абс. (%)
1. Добропачественные меланоцитарные невусы (n=74)	33,55±27,42	14 (18,91%)	1787,6± 2434,6	21 (28,38%)	0 (0,0%)
2. Диспластические невусы (n=62)	60,85±43,35	26 (41,94%)	3340,9± 2055,6	22 (35,48%)	2 (3,23%)
3. Меланома кожи на ранних стадиях (n=14)	77,66±31,99	11 (78,57%)	3430,4± 2605,1	12 (85,71%)	11 (78,57%)
4. Меланома кожи на поздних стадиях (n=48)	142,42±45,0	48 (100%)	15378,7 ± 8538,1	42 (87,5%)	39 (81,25%)
5. Беспигментная меланома кожи (n=2)	Пигмента не выявлено				
p ₁₋₂	<0,001	0,034	<0,001	0,44	0,34
p ₁₋₃	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
p ₁₋₄	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
p ₂₋₃	0,10	0,017	0,40	<0,001	<0,001
p ₂₋₄	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
p ₃₋₄	<0,001	0,055	<0,001	1,38	2,44

Примечание: при анализе СИАграфа распределения интрадермального меланина с помощью программы Photoshop каждый пиксель изображения раскладывался на составляющие цвета — красный, зеленый и синий (RGB). Производился подсчет доли каждого составляющего цвета в каждом пикселе изображения.

При оценке СИАграфа дермального меланина подтверждается тенденция к тому, что чем более злокачественный потенциал имеет новообразование, тем оно больше по линейным размерам и площади дермального меланина (что отличает от распределения общего меланина на соответствующем СИАграфе), (табл. 5.2).

Существенный разброс показателей среднеквадратичных отклонений линейных размеров и площади новообразований свидетельствует в пользу того, что различные доброкачественные и злокачественные новообразования кожи могут иметь самые разнообразные линейные размеры и площадь очага.

Важнейшим признаком для диагностики меланомы кожи является распределение СИАграфического изображения внутридермального меланина по цветам. Известно, что любой цвет в электронной технике раскладывается на три составляющих — красную, зеленую и синюю (RGB). Биологическое значение разложения на составляющие цвета СИАграфа дермального меланина состоит в том, что зеленый цвет соответствуют более поверхностному, синий — более глубокому, а красный — самому глубокому расположению меланина. Современные компьютерные программы позволяют оценить вклад (долю) каждого цвета в каждую точку (пиксель) изображения. Представленные в таблице 5.2 данные демонстрируют более глубокое распределение внутридермального меланина (преобладание синего цвета над зеленым) в меланомах на любых стадиях течения опухолевого процесса.

Появление красного цвета на СИАграфе дермального меланина может считаться патогномоничным признаком меланомы кожи независимо от стадии, обнаруживается во всех случаях даже ранних меланом.

Наличие красного цвета на СИАграфе дермального меланина выявлено даже в двух из 63 случаев диспластических невусов, что составило 3,23%. В обоих случаях больными было указано на повреждение невуса в анамнезе. Клинически определялись геморрагические корочки на поверхности новообразований, что явилось последствием травмирования диспластических невусов. Подобные невусы требуют пристального внимания, динамического наблюдения, или, при

информированном согласии пациента, профилактической хирургической эксцизии новообразования с последующим гистологическим исследованием.

Анализируя распределение дермального меланина на соответствующем СИАграфе, нами установлено, что для беспигментных меланом СИАграф дермального меланина также не имеет диагностического значения.

Данные определения спектра референтных диагностических значений СИАграфа распределения гемоглобина представлены в таблице 5.3.

Таблица 5.3 — Референтные диагностические значения СИАграфа распределения гемоглобина в новообразовании

Меланоцитарные новообразования кожи	Доля (%) новообразований с наличием бледных областей на СИАскане гемоглобина, абс. (%)	Доля новообразований с эритематозным ободком на СИАскане гемоглобина, абс. (%)
1. Доброположительные меланоцитарные невусы (n=74)	47 (63,51%)	22 (29,73%)
2. Диспластические невусы (n=62)	54 (87,09%)	28 (45,16%)
3. Меланома кожи на ранних стадиях (n=14)	14 (100,0%)	14 (100,0%)
4. Меланома кожи на поздних стадиях (n=48)	48 (100,0%)	48 (100,0%)
5. Беспигментная меланома кожи (n=2)	2 (100,0%)	2 (100,0%)
p ₁₋₂	0,0018	0,058
p ₁₋₃	0,0094	<0,001
p ₁₋₄	<0,001	<0,001
p ₁₋₅	1,20	0,12
p ₂₋₃	0,27	<0,001
p ₂₋₄	0,016	<0,001
p ₂₋₅	0,63	0,35
p ₃₋₄	0	0
p ₃₋₅	0	0
p ₄₋₅	0	0

При анализе СИАскана распределения гемоглобина в исследуемых новообразованиях установлено, что наибольшее значение для диагностики меланомы кожи имеет негативный результат (табл. 5.3). При отсутствии на СИАскане гемоглобина меланоцитарного новообразования бледных областей (участки гиповаскуляризации), диагноз меланомы кожи может быть с большей долей вероятности опровергнут. В то же время наличие только одного феномена - бледных областей, хотя и достоверно чаще встречается при диспластических невусах в 87% и меланомах кожи в 100% случаев, не позволяет их дифференцировать с доброкачественными новообразованиями, т.к. бледные области встречаются у последних в 63,51% случаев.

При анализе наличия или отсутствия феномена эритематозного ареола (участков гиперваскуляризации) вокруг меланоцитарного новообразования на СИАскане распределения гемоглобина, отсутствие эритематозного ободка позволяет сразу отнести новообразование к доброкачественным. Выявление эритематозного ареола вокруг меланоцитарного новообразования отмечается в случае каждого третьего доброкачественного меланоцитарного невуса, каждого второго диспластического невуса. Наличие эритематозного ареола отмечено в 100% случаев меланомы кожи. Таким образом, использование этого феномена для диагностики меланомы кожи в качестве монопризнака не позволяет с полной уверенностью диагностировать злокачественное новообразование кожи.

В случае меланомы кожи, даже ранних ее форм, при анализе распределения гемоглобина на соответствующем СИАскане в 100% случаев отмечается наличие сразу двух феноменов — наличие бледных областей и эритематозный ареол вокруг новообразования.

Крайне важным признаком является то, что в случае редких беспигментных форм меланомы кожи диагностическое значение имеет наличие сразу двух признаков — бледных областей и эритематозного ареола вокруг меланомы кожи на СИАграфе распределения гемоглобина.

В большинстве случаев визуальная окраска первичной меланомы интенсивно коричневая или черная [25], но в 6-15% случаев наблюдается розовый и в 7-10% — светло-коричневый цвет, что приводит к диагностическим ошибкам. Поэтому среди врачей часто формируется клинический стереотип, ассоциирующий степень

выраженности пигментации новообразования кожи с его злокачественностью, при этом не учитывается возможность развития гипопигментированных и беспигментных форм меланомы кожи.

Клинический пример

Приводим наблюдаемый нами случай беспигментной меланомы кожи бедра у пациентки 45 лет.

Б-я Н., 1970 года рождения впервые осмотрена в январе 2015 года. Из анамнеза заболевания: на фоне меланоцитарного невуса кожи бедра, существовавшего с детского возраста, размером 1-2 мм, около 5 лет назад появилась безболезненный узелок цвета кожи, размером 3 мм. За 6 месяцев до обращения больная заметила незначительный вертикальный и горизонтальный рост новообразования и появление красного ареола вокруг узелка. Субъективных ощущений пациентка не отмечала. Обратилась к дерматологу с целью удаления новообразования. При визуальном осмотре новообразование размером 4 мм в диаметре, розового цвета, возвышается над поверхностью кожи, мягкое при пальпации, окружено ареолом розового цвета (рис. 5.2), у пациентки III фототип кожи по Фитцпатрику.



Рисунок 5.2 — Новообразование в области бедра, диаметром 4 мм

Из данных анамнеза заслуживало внимание трехкратное пребывание в жарких странах за последние полгода

Дерматологом после клинического осмотра и стандартной дерматоскопии (при которой настораживало только отсутствие четкой структуры новообразования) рекомендовано дополнительное неинвазивное обследование новообразования с применением метода спектрофотометрического интрадермального анализа (СИАскопии), позволяющего получить изображения распределения в толще эпидермиса и дермы поглощающих свет хроматофоров (гемоглобина, коллагена, меланина) [123].

После проведения СИАскопии получены следующие СИАсканы (рис. 5.3).

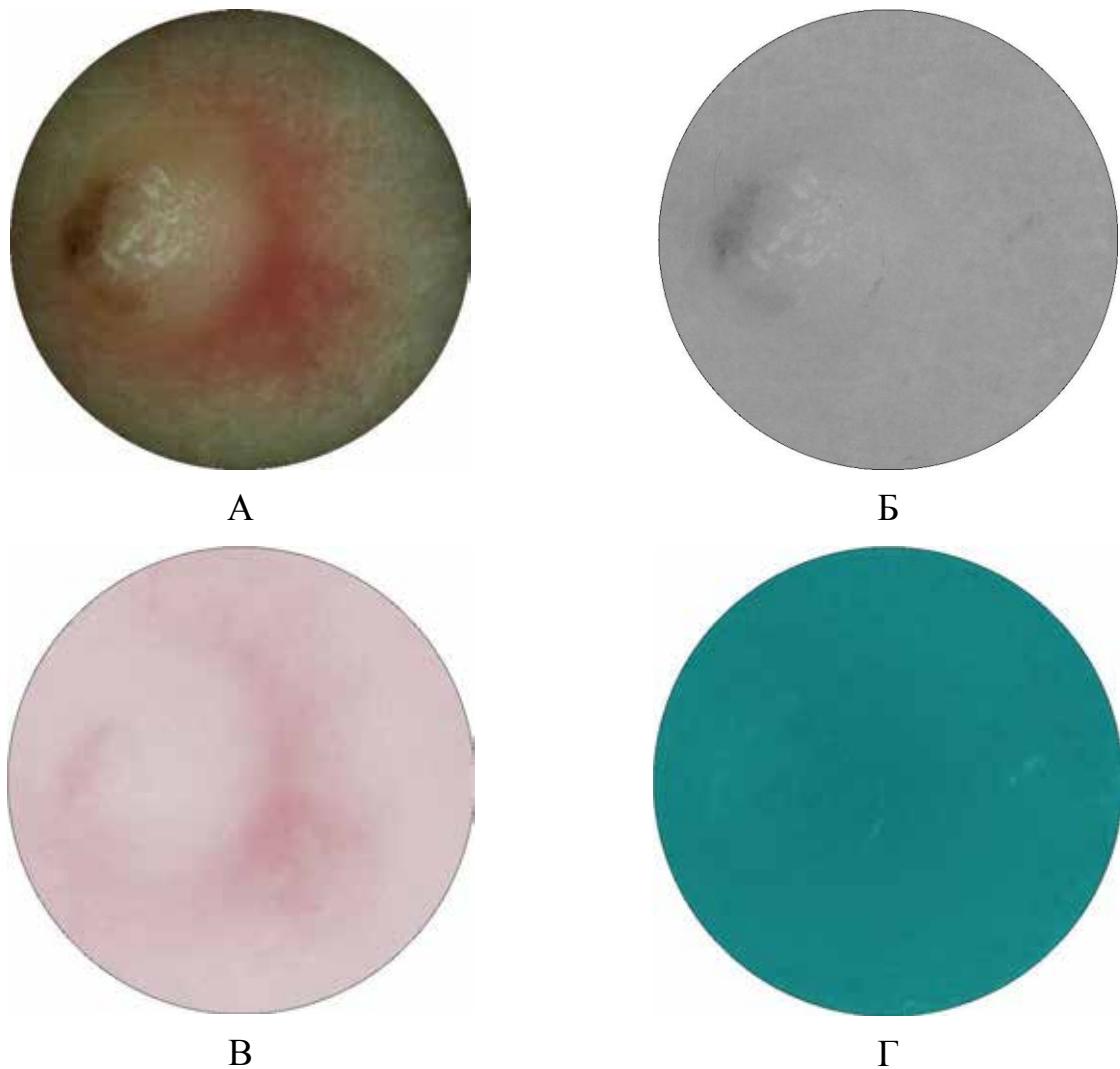


Рисунок 5.3 — Спектрофотометрический интрадермальный анализ беспигментной меланомы кожи бедра: А — дерматоскопическое изображение; Б — СИАскан общего меланина; В — СИАскан распределения гемоглобина; Г — СИАскан коллагена

На СИАскане распределения гемоглобина выявлено только наличие бледной области в центральной части новообразования и усиление сосудистого рисунка вокруг новообразования, что послужило основанием для направления с целью хирургического удаления новообразования и последующего патоморфологического исследования материала. По данным послеоперационного гистологического исследования: эпителиоидноклеточная беспигментная меланома, толщина 1,5 мм по Бреслоу (рис. 5.4).

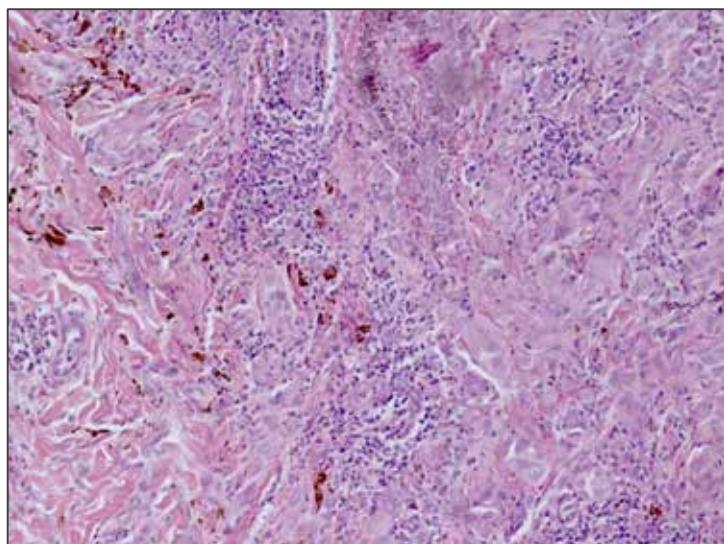
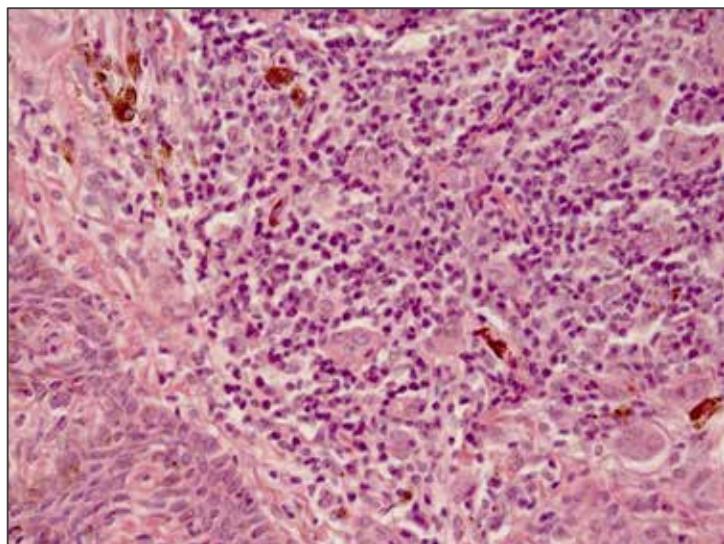


Рисунок 5.4 — Результаты гистологического исследования:
эпителиоидноклеточная меланома, толщина 1,5 мм по Бреслоу; окраска
гематоксилином и эозином

Очевидно, наличие розового ареола является отражением выраженной лимфоцитарной инфильтрации вокруг меланомы кожи и расширенной капиллярной сети.

Учитывая трудности в диагностике беспигментных форм меланомы кожи, клинически имитирующих доброкачественные новообразования, как правило, возникает необходимость в применении дополнительных неинвазивных методов исследования новообразований, таких как спектрофотометрический интрадермальный анализ. Врачи «неонкологических» специальностей должны быть информированы о возможности появления беспигментных форм меланомы кожи.

Таким образом, оценивая диагностическую значимость СИАскопии в целом, можно сделать следующие выводы.

Отличающиеся по доброкачественному и злокачественному потенциалу пигментированные новообразования могут иметь самые разнообразные линейные размеры (от минимальных до максимальных) и различную площадь очага. Для редких беспигментных форм меланомы кожи — СИАграф общего меланина не имеет диагностического значения, так как пигмент на СИАграфе не обнаруживается. СИАграф общего меланина имеет значение только для диагностики пигментированных форм меланомы кожи на поздних стадиях течения опухолевого процесса.

Важнейшим признаком для диагностики меланомы кожи является распределение СИАграфического изображения внутридермального меланина по цветам. Появление красного цвета на СИАграфе дермального меланина может считаться патогномоничным признаком меланомы кожи независимо от стадии, обнаруживается во всех случаях даже ранних меланом.

В случае меланомы кожи, даже ее ранних и беспигментных форм, при анализе распределения гемоглобина на соответствующем СИАскане в 100% случаев отмечается наличие сразу двух феноменов — наличие бледных областей и эритематозный ареол вокруг новообразования.

С учетом полученных данных по референтным диагностическим значениям СИАграфов распределения общего меланина, внутридермального меланина и гемоглобина разработана схема (рис. 5.5) алгоритма дифференциальной диагностики меланоцитарных новообразований кожи методом спектрофотометрического интрадермального анализа (патент РФ № 95140 от 4.08.2015).

Алгоритм включает в себя дифференциальную диагностику меланоцитарных и немеланоцитарных новообразований кожи на начальном этапе по наличию пигментной сети при применении метода стандартной дерматоскопии. Далее по наличию СИАскопических признаков, таких как диаметр новообразования более 6 мм, наличие красного цвета на СИАграфе дермального меланина, наличие бледных областей и эритематозного ареола на СИАграфе распределения гемоглобина проводится дифференциальная диагностика между доброкачественным меланоцитарным новообразованием и новообразованием, подозрительным на МК (рис. 5.5).

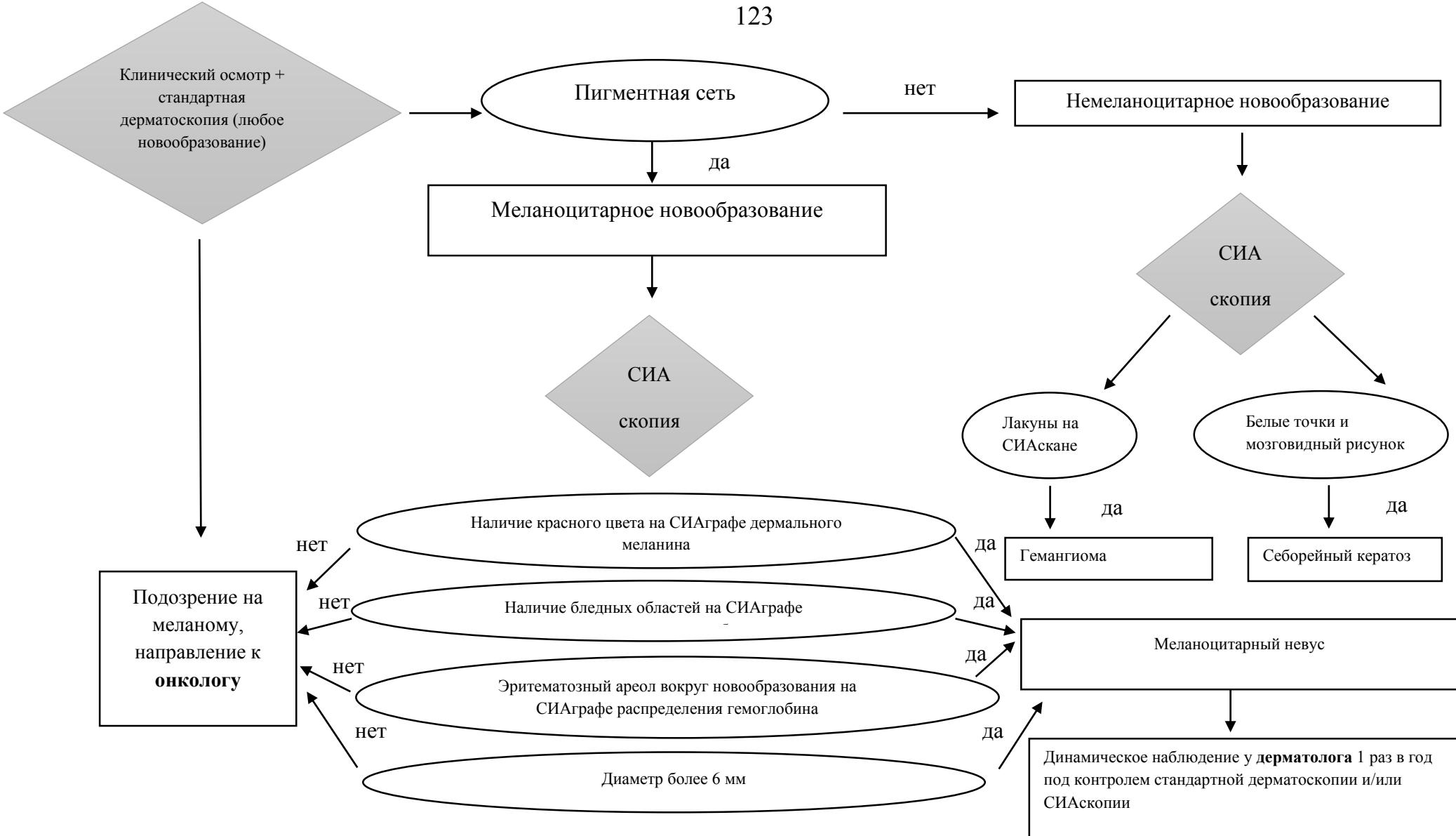


Рисунок 5.5 — Схема алгоритма дифференциальной диагностики меланоцитарных новообразований кожи методом спектрофотометрического интрадермального анализа (СИАскопии)

Для диагностики меланоцитарных новообразований невозможно достоверно использовать только один (моно) признак СИАграфии для дифференциации злокачественных от доброкачественных меланоцитарных новообразований. Одним из самых важных диагностических признаков является распределение внутридермального меланина. Однако, оценить каждую точку (пиксель) изображения «вручную» представляется сложным и затратным по времени процессом, поэтому необходимо создание компьютерной системы, анализирующей распределение цветов в автоматическом режиме.

5.2 Диагностическая точность СИАскопии в зависимости от опыта врача-дерматовенеролога

Условием успешной диагностики с использованием сложного оборудования, несомненно является опыт работы специалиста. В связи с чем задачей следующего этапа исследования явилось определение диагностической ценности метода спектрофотометрической интрапермальной диагностики новообразований кожи в зависимости от опыта врача-дерматовенеролога.

На следующем этапе исследования нами проведена оценка СИАграфических изображений меланоцитарных новообразований, вошедших в основную группу. Для решения данной задачи был использован кластерный метод с использованием средних кластерных величин, где в качестве кластерной единицы выступал специалист дерматолог с различным клиническим опытом работы. Поскольку рекомендуется включать не менее 4 кластеров в каждую группу, были образованы две группы (по четыре врача в каждой из них): дерматологи с клиническим опытом работы более пяти лет и менее трех лет [179; 180].

Исследование проведено по имеющейся собственной электронной базе СИАсканов обследованных пациентов с гистологически верифицированными диагнозами, состоящей из 200 комплексов изображений (добропачественные меланоцитарные невусы — 74, диспластические невусы — 62, меланома кожи — 62, беспигментная меланома кожи — 2), но с учетом четырех специалистов,

вошедших в каждую группу и оценивавших все СИАсканы, эффективность метода рассчитывалась соответственно на 800 комплексов изображений ().

Результаты только визуальной оценки СИАсканов дерматологами с опытом работы более 5 лет без возможности клинического осмотра новообразования представлены в таблице 5.4.

Таблица 5.4 — Совпадение диагнозов по данным СИАскопии и последующего гистологического заключения у дерматологов с опытом работы более 5 лет (абс., %), n=800

Диагноз	Общее число НОК	Удельный вес совпадений, расхождений диагнозов, %
Всего совпадений диагнозов	763	95,4
Доброточные меланоцитарные невусы (n=296)	289	97,6
Диспластические невусы (n=248)	231	93,2
Меланома кожи (n=256)	243	94,9
Всего расхождений диагнозов	37	4,6
Расхождений диагнозов по меланому кожи	13	5,1
Гиподиагностика меланомы кожи	9	3,5
Гипердиагностика меланомы кожи	4	1,6

Проведен анализ показателей диагностической точности, чувствительности и специфичности оценки дерматологом с опытом работы более 5 лет только СИАграфических изображений новообразований кожи у пациентов, включенных в основную группу исследования, без возможности клинического осмотра.

Для диагностики меланомы кожи с возможностью оценки только компьютерных имиджей СИАскопических изображений новообразований кожи дерматологами с опытом работы более пяти лет, диагностическая точность составила 95,4%, при чувствительности и специфичности метода 95,2% и 95,6% соответственно.

На втором этапе данного исследования те же СИАсканы оценивали дерматологи с опытом работы менее 3 лет, результаты представлены в таблице 5.5.

Таблица 5.5 — Совпадение диагнозов по данным СИАскопии и последующего гистологического заключения у дерматолога с опытом работы менее 3-х лет (абс., %), n=800

Диагноз	Общее число НОК	Удельный вес совпадений, расхождений диагнозов, %
Всего совпадений диагнозов	679	84,9
Доброподобные меланоцитарные невусы (n=296)	279	94,3
Диспластические невусы (n=248)	217	87,5
Меланома кожи (n=256)	183	71,5
Всего расхождений диагнозов	121	15,1
Расхождений диагнозов по меланому кожи	73	28,5
Гиподиагностика меланомы кожи	49	19,1
Гипердиагностика меланомы кожи	24	9,4

Результаты сравнительного анализа показателей диагностической точности, чувствительности и специфичности оценки дерматологом с опытом работы менее 3 лет только СИАграфических изображений новообразований кожи у пациентов, включенных в основную группу исследования, без возможности клинического осмотра, показали, что диагностическая точность диагностики меланоцитарных НОК дерматологами с меньшим опытом работы с использованием СИАскопии для меланомы кожи (n=800) составила 85,0%, чувствительность — 71,8%, специфичность — 91,2%. Полученные данные представлены на рисунке 5.6.

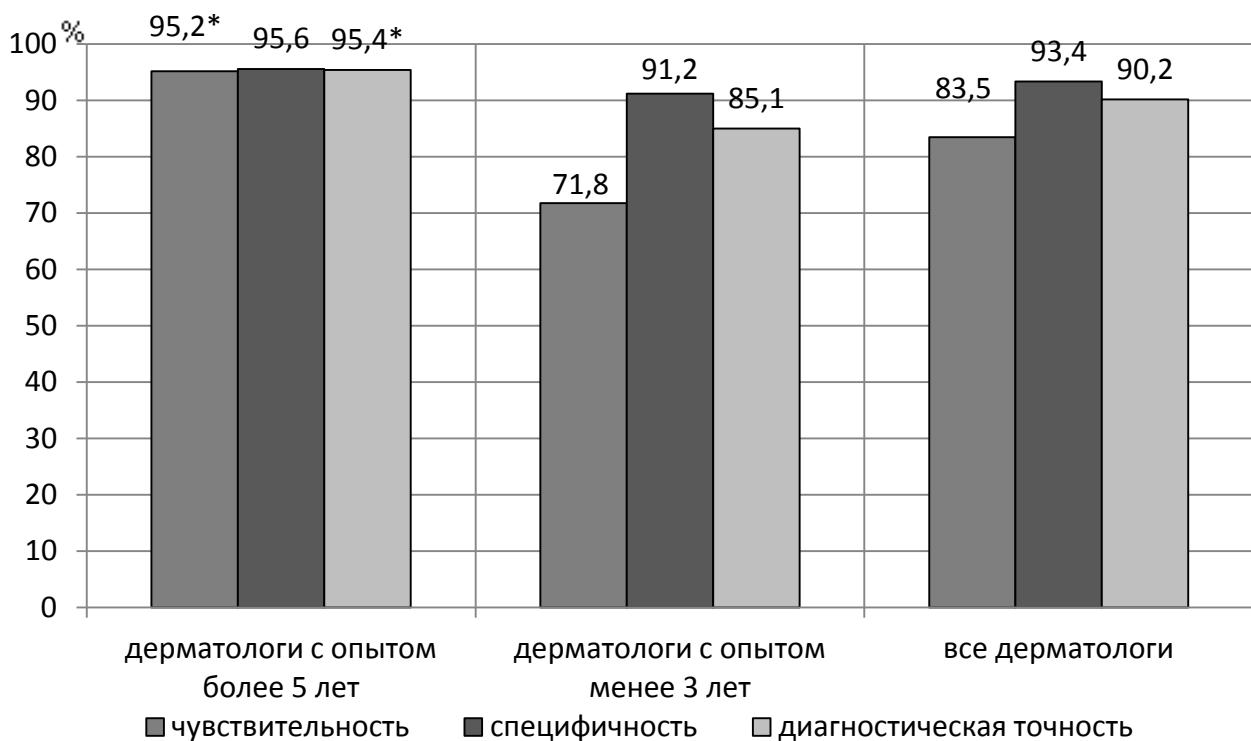


Рисунок 5.6 — Сравнение эффективности анализа СИАсканов пигментированных новообразований дерматологами с различным опытом работы менее для диагностики меланомы кожи; * обозначены различия с достоверностью $p < 0,05$

Таким образом, при сравнении диагностической значимости анализа СИАсканов пигментированных новообразований дерматологами с опытом работы более пяти и менее трех лет можно сделать следующие выводы. Чувствительность диагностики меланомы кожи менее опытным дерматологом составляет 71,8%, что достоверно меньше ($p < 0,001$) чем у дерматолога с большим стажем работы (95,2%).

Достоверных различий показателя специфичности диагностики меланомы кожи методом СИАскопии между опытным и менее опытным дерматологами не выявлено. Этот показатель свидетельствует о том, что гипердиагностика при оценке только СИАсканов менее характерна для дерматологов с любым стажем работы, чем гиподиагностика меланомы кожи. За счет низкого показателя чувствительности, установлено достоверное различие ($p < 0,001$) диагностической точности анализа СИАсканов опытным и неопытным дерматологами для меланомы кожи, которая составила 95,4% и 85,1% соответственно.

При расчете показателей для всех дерматологов без учета опыта работы только при визуальной оценке СИАграфов меланоцитарных новообразований кожи диагностическая точность, чувствительность и специфичность диагностики меланомы кожи составили 90,2%, 83,5% и 93,4% соответственно (рис. 5.6).

Таким образом, чтобы улучшить показатели эффективности диагностики меланомы кожи перспективным является внедрение компьютерных систем автоматизированного анализа СИАскопических изображений, необходимо совершенствовать метод оценки СИАсканов новообразований кожи, исключая субъективный фактор. Включение информации о неинвазивных методах диагностики НОК в образовательные программы, циклы повышения квалификации для дерматовенерологов, косметологов, онкологов расширит возможности специалистов при дифференциальной диагностике новообразований кожи в сложных диагностических случаях.

Глава 6.

РАЗРАБОТКА АВТОМАТИЗИРОВАННОЙ СИСТЕМЫ ОБРАБОТКИ СИАСКАНОВ

Существуют различные методы прижизненной диагностики пигментированных новообразований кожи.

Для дифференциальной диагностики меланоцитарных новообразований кожи, как правило, применяют СИАскопические признаки, которые носят не количественный, а описательный характер [123]. Поэтому оценка СИАскопических изображений является субъективной, в том числе зависит от клинического опыта специалиста. В связи с этим одной из задач исследования было разработать автоматизированную систему оценки СИАсканов меланоцитарных новообразований кожи.

6.1 Анализ СИАскопических изображений меланоцитарных новообразований с использованием балльной системы оценки

На первом этапе разработки собственной системы анализа и математической модели обработки СИАсканов мы использовали метод балльной оценки выявляемых критериев при проведении СИАскопии, разработанной J. Powell, M. Moncrieff, R. Hall [183]. Данная система предусматривает использование таких критериев как возраст, максимальный диаметр образования, наличие темного цвета на СИАскане интрадермального меланина, наличие коллагеновых дыр и присутствие эритематозного ободка.

В выборку вошли 200 новообразований кожи, среди которых было 74 доброкачественных меланоцитарных невуса (37,0%), 62 диспластических невуса (31,0%), 14 меланом кожи на ранних I-II стадиях (7%), 48 меланом (24,0%) на более поздних стадиях и 2 беспигментные меланомы кожи. На данном этапе исследования мы провели анализ СИАскопических изображений 198 новообразований выборки по предложенной J Powell et al методике и сравнили

собственные полученные данные с результатами авторов балльной системы, у которых заявленные чувствительность и специфичность составили 89% и 81%, соответственно.

Собственные результаты анализа суммарных баллов при различных меланоцитарных НОК представлены в таблице 6.1.

Таблица. 6.1 — Результаты анализ СИАскопических изображений меланоцитарных новообразований кожи с использованием балльной системы по J Powell et al

Новообразования (n)	Суммарные баллы (M±σ)
1. Добропачественные меланоцитарные невусы (74)	87,34±34,15
2. Диспластические невусы (62)	102,16±41,81
3. Меланомы кожи на ранних стадиях (14)	134,63±18,09
4. Поздние меланомы (48)	167,03±45,23
P ₁₋₂	0,0088
P ₁₋₃	<0,001
P ₁₋₄	<0,001
P ₂₋₃	<0,001
P ₂₋₄	<0,001
P ₃₋₄	<0,001

При оценке специфичности, чувствительности и диагностической точности балльной системы анализа СИАскопических изображений меланомы кожи на поздних стадиях (III-IV) течения опухолевого процесса от доброкачественных меланоцитарных новообразований эти показатели составили 93,8%, 83,8% и 86,4% соответственно.

В случае ранней диагностики меланомы кожи первой и второй стадий при использовании балльной системы показатели специфичности, чувствительности и диагностической точности оказались достоверно ниже, 78,6%, 68,4% и 69,3% соответственно (рис. 6.1).

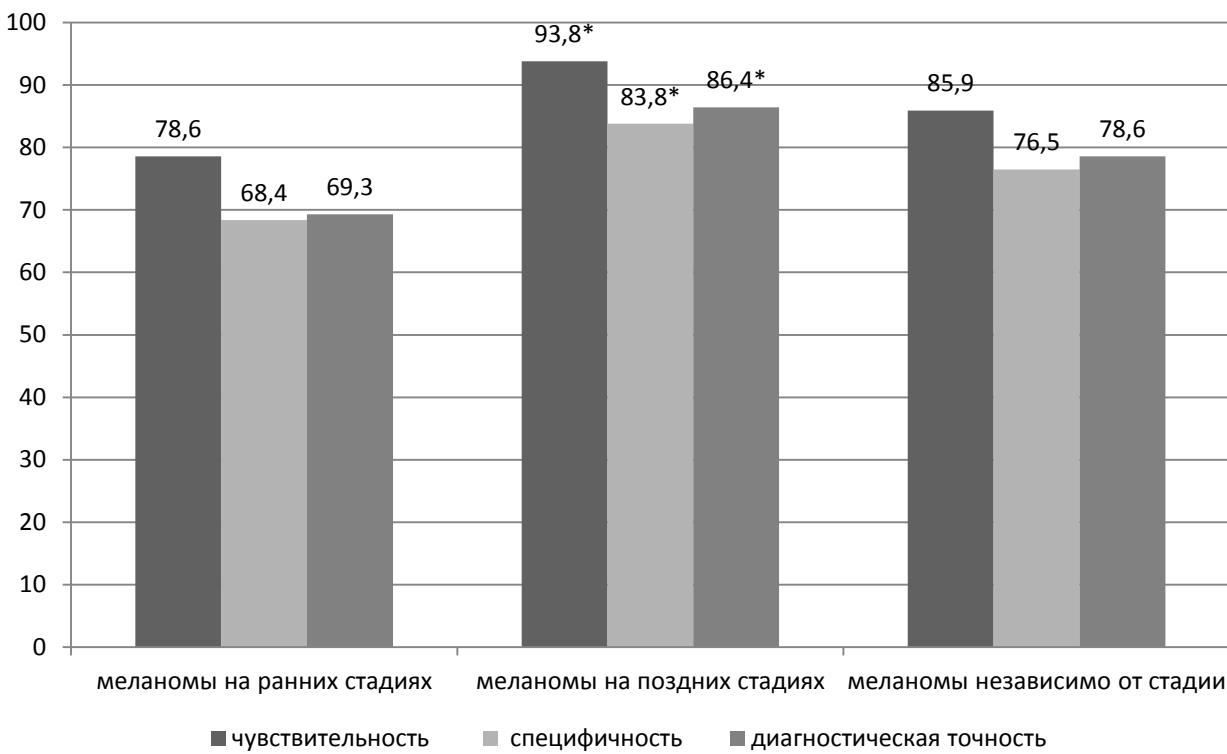


Рис. 6.1. Сравнение результатов диагностики меланомы на ранних и поздних стадиях по методу J.Powell et al.; * — достоверные различия в диагностике меланомы на ранних и поздних стадиях

Полученная нами низкая чувствительность балльной системы анализа СИАсканов для диагностики ранней меланомы кожи, возможно, объясняется тем, что феномен «коллагеновых дыр» (темные пятна на более светлом фоне новообразования на СИАскане коллагена) и присутствие темного цвета на СИАскане дермального меланина были выявлены лишь в 64,3% случаев ранней меланомы.

Низкая специфичность обусловлена тем, что при анализе диспластических невусов, а также травмированных невусов при наличии геморрагической корочки на поверхности новообразований, на СИАскане дермального меланина выявляются участки, окрашенные синим или красным цветом, которые не всегда соответствуют более глубокому расположению меланина в дерме, а могут быть признаком травматизации невуса.

Таким образом, в связи с низкой диагностической точностью, балльный метод диагностики СИАсканов меланоцитарных новообразований кожи не может быть использован для выявления меланомы на ранних стадиях течения

опухолевого процесса, когда прогноз является относительно благоприятным. Учитывая, что клинической задачей является улучшение диагностики меланомы кожи на ранних, наиболее курабельных стадиях, можно сделать вывод о недостаточной практической значимости, предложенной авторами балльной системы анализа СИАскопических изображений.

При оценке чувствительности и специфичности диагностики меланомы кожи в целом, независимо от стадий, при использовании балльной системы, данные показатели составили 85,94% и 76,47% соответственно, а диагностическая точность — 78,6% (рис. 6.1).

Использование балльной системы по данным нашего исследования продемонстрировало более низкую диагностическую значимость в отличии от результатов, представленных в работе J Powell et al. (рис. 6.2)

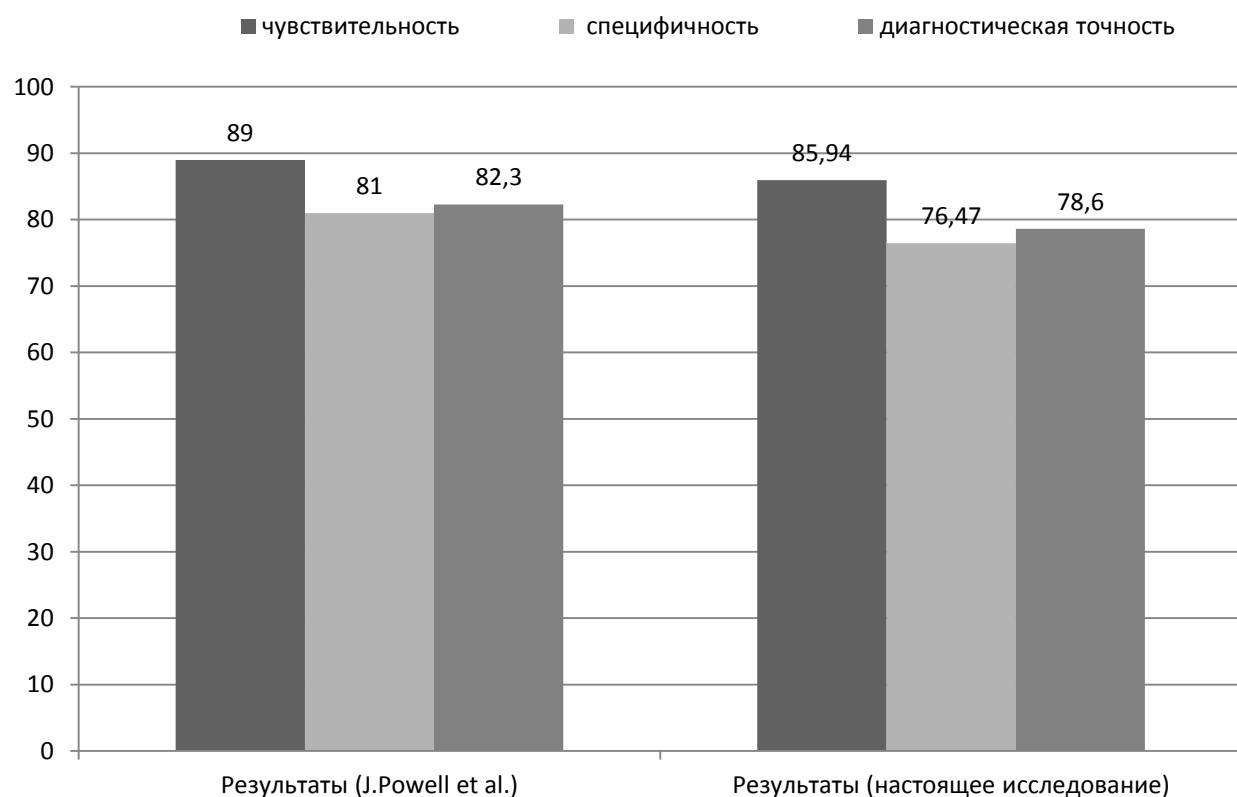


Рисунок 6.2 — Результаты сравнительного анализа собственных данных диагностики меланомы по методу J.Powell et al. с данными оригинального исследования

На наш взгляд это обусловлено тем, что выборка ($n=198$) включала 38,4% ($n=14$) случаев меланомы кожи на ранних стадиях течения опухолевого процесса и диспластических невусов ($n=62$), а это случаи сложной дифференциальной диагностики меланоцитарных новообразований кожи, даже при использовании балльной системы анализа СИАскопических изображений. Кроме того, хорошо известен так называемый «постмаркетинговый» эффект (post-hoc analysis), когда авторы методики получают существенно более высокие показатели, которые невозможно воспроизвести в последующих исследованиях.

6.2 Разработка оптико-электронной системы колориметрического анализа СИАскопических изображений

На предыдущих этапах исследования нами было установлено, что использование только визуальной оценки СИА-графов обладает недостаточной диагностической точностью, особенно в условиях работы дерматовенеролога с небольшим клиническим опытом (чувствительность составила 71,88%, специфичность — 91,18%, а диагностическая точность — 85,10%). Балльная система оценки в некоторой степени устраняет субъективизацию, но также не обладает достаточно высокими показателями точности, особенно на ранних стадиях меланомы кожи (78,6%).

С учетом серьезности прогноза заболевания МК для пациента и для улучшения показателей диагностической точности, нами разработана оптико-электронная система колориметрического анализа СИАскопических изображений меланоцитарных новообразований кожи.

На первом этапе было проведено сканирование (спектрофотометрический интрадермальный анализ) меланоцитарных новообразований кожи при помощи диагностического сканера для контактной СИАскопии SIAscope V в комплекте Mole View (Astron Clinica, Cambridge, UK). На меланоцитарное новообразование наносили иммерсионное масло для уменьшения отражения лазерного луча от поверхности кожи, прижимали контактную плату сканера к поверхности

новообразования и удерживали 10 сек. Данные сканирования новообразования преобразуются в 5 изображений, появляющихся на экране монитора компьютера, которые отображают распределение общего меланина, дермального меланина, гемоглобина и коллагена, а также дерматоскопическое изображение НОК.

Для анализа изображений и выделения площадей участков с разной окраской использовали графический редактор, который поддерживает 16-битное цветовое пространство, т.е. может распознавать 2^{16} цветов. Это предполагает возможность большей диагностической точности при распознавании новообразований очень малого размера, а также слабо пигментированных.

Колориметрический анализ включал несколько последовательных этапов (курсивом приведены элементы цифровой системы разложения цветов по каналам RGB — «красный, зеленый, синий»).

На I этапе в программе Adobe Photoshop CS5 производилось построение цветового распределения СИАскана (режим Colour), выделялся средний тон (Medium tone). В последующий анализ включалась вся зона, цифровые значения окраски которой ниже (темнее) среднего тона. На следующем этапе в этой зоне выделялось цифровое значение цвета, который имеет наиболее частую встречаемость, данный цвет принимали за среднее (Mean). За площадь новообразования принимали все зоны, которые оказались по цветовой окраске ниже (темнее) среднего, а также зону, соответствовавшую одному стандартному отклонению в область более светлого оттенка от среднего. Такой способ позволял наиболее точно выделить пигментное новообразование на СИАскане. Для случаев беспигментных новообразований (гемангиомы, беспигментная меланома, травмированные новообразования) существовала возможность выделить его вручную (с небольшой потерей точности).

Выделенная вышеописанным способом на СИАскане (режим Colour) площадь новообразования автоматически переносилась на СИАсканы (режимы «Melanin», «Dermal Melanin» и «Blood»), на которых осуществлялась дифференциальная диагностика меланомы кожи от доброкачественных пигментированных новообразований.

На II втором этапе производилось измерение максимального диаметра новообразования.

На III этапе на скане распределения общего меланина «Melanin» определяли наличие областей близких к черному цвету (*при проведении цифрового анализа данные цвета имеют шестнадцатеричные цифровые коды от 000000 до 0a0a0a*).

На следующем этапе в режиме СИАскана, показывающего распределение дермального меланина, все пиксели выделенного новообразования распределялись по цветовым диапазонам от зеленого до черного. (*Определены следующие диапазоны. Зеленый: красный от 00 до 80, зеленый от 80 до ff, синий от 00 до 80 — 1 балл. Голубой: красный от 00 до 80, зеленый от 80 до ff, синий от 80 до ff — 2 балла. Синий: красный от 00 до 80, зеленый от 00 до 80, синий от 80 до ff — 3 балла. Пурпурный: красный от 80 до ff, зеленый от 00 до 80, синий от 80 до ff — 4 балла. Красный: красный от 80 до ff, зеленый от 00 до 80, синий от 00 до 80 — 5 баллов. Черный: менее 80 единиц каждого цвета — 6 баллов.*)

Клиническое значение цвета СИАскана в режиме «Dermal Melanin» заключается в интрадермальном накоплении меланина: чем ближе цвет к черному по шкале от зеленого до черного, тем более высокая концентрация меланина может быть обнаружена в данном новообразовании, и он расположен в более глубоких слоях.

На V этапе в режиме «Blood» качественным методом проверялось наличие резкого градиента между красным и белым цветом. Клиническое значение такого градиента заключается в обилии капилляров в потенциально опасных зонах новообразования. Наличие эритематозного ободка является обязательным признаком меланомы кожи, что было нами установлено на предыдущих этапах исследования.

На VI этапе на СИАскане «Collagen» качественным методом проверялось наличие «коллагеновых дыр» (темные пятна) в области новообразования, что является дополнительным признаком злокачественности.

Собственная система оптико-электронного колориметрического анализа (ОЭСКА) меланоцитарных новообразований кожи предусматривает

автоматизированный анализ изображений на СИАсканах, после проведенного анализа рассчитывалась сумма баллов по балльной системе [165], (таблица 6.2), в отличие от оригинальной бальной системы оценки, где все показатели определялись только визуально.

Таблица 6.2 — Оценка новообразования по балльной системе с использованием автоматизированной системы колориметрического анализа

Показатель	Коэффициент
Возраст пациента (лет)	× 1
Максимальный диаметр (мм)	× 2
Уровень интрапермального меланина (баллы)*	× 20
Наличие участков черного цвета на скане дермального меланина (да — 1, нет — 0)	× 10
Наличие коллагеновых дыр (да — 1, нет — 0)	× 10
Наличие эритематозного ободка (да — 1, нет — 0)	× 25

Примечание: * при определении уровня интрапермального меланина учитывается только один цвет, дающий максимальное количество баллов (балльные ранги приведены в описании режима СИАскана «Dermal Melanin»).

Собственные результаты сравнивались с данными оригинальной бальной системы оценки СИАскопических изображений, авторами которой показано, что наибольший показатель диагностической точности при дифференциальной диагностике меланомы кожи достигается при определении границы в 120 баллов, как критерия злокачественности (табл. 6.3).

Таблица 6.3 — Результаты анализа новообразований кожи с использованием оптико-электронной системы колориметрического анализа СИАскопических изображений, собственные данные

Новообразование	Менее 80 баллов		От 80 до 120 баллов		Более 120 баллов	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Меланома кожи (n=64)	0	0	3	4,7	61	95,3
Диспластические невусы (n=62)	6	9,7	47	75,8	9	14,5
Добропачественные меланоцитарные невусы кожи (n=74)	53	71,6	21	28,4	0	0

Результаты исследования меланоцитарных новообразований кожи с использованием ОЭСКА показали, что для новообразований с суммой баллов 120 и выше (n=61) диагноз меланомы кожи был подтвержден в 100% случаев данными гистологического исследования. То есть меланоцитарные новообразование кожи с рассчитанной суммой баллов 120 и более следует расценивать как меланому кожи. Однако в 3-х (из 64) случаев МК сумма баллов была в диапазоне от 110 до 120, что обусловлено малым диаметром новообразований. Для меланоцитарного новообразования с суммой баллов меньше 80 диагноз меланомы кожи является маловероятным, в нашем исследовании в 100% случаев при гистологическом исследовании поставлен диагноз доброкачественного меланоцитарного невуса кожи. В большинстве случаев (75,8%) при диспластических невусах регистрировалось число баллов от 80 до 120, однако в ряде случаев (14,5%) число баллов превышало 120, что было обусловлено наличием эритематозного ареола вокруг новообразования. Пациенты с новообразованиями, набравшими от 80 до 120 баллов, могут быть направлены на эксцизионную биопсию подозрительных на диспластические невусы и меланому кожи новообразований. В данном случае необходима комбинированная система оценки СИАскопических имиджей

меланоцитарных новообразований кожи, сочетающая в себе визуальный осмотр СИАсканов с методом ОЭСКА.

При оценке чувствительности, специфичности и диагностической точности установлено, что для дифференциации меланомы кожи на поздних стадиях (III-IV) от доброкачественных меланоцитарных новообразований данные показатели составляли 95,83%, 83,09% и 86,41% соответственно (рис. 6.3).

В случае ранней диагностики меланомы I-II стадии с использованием метода оптико-электронного анализа СИА-сканов соответствующие показатели также оказались достаточно высокими и составили 92,86%, 75,74 и 77,33% соответственно (рис. 6.3).

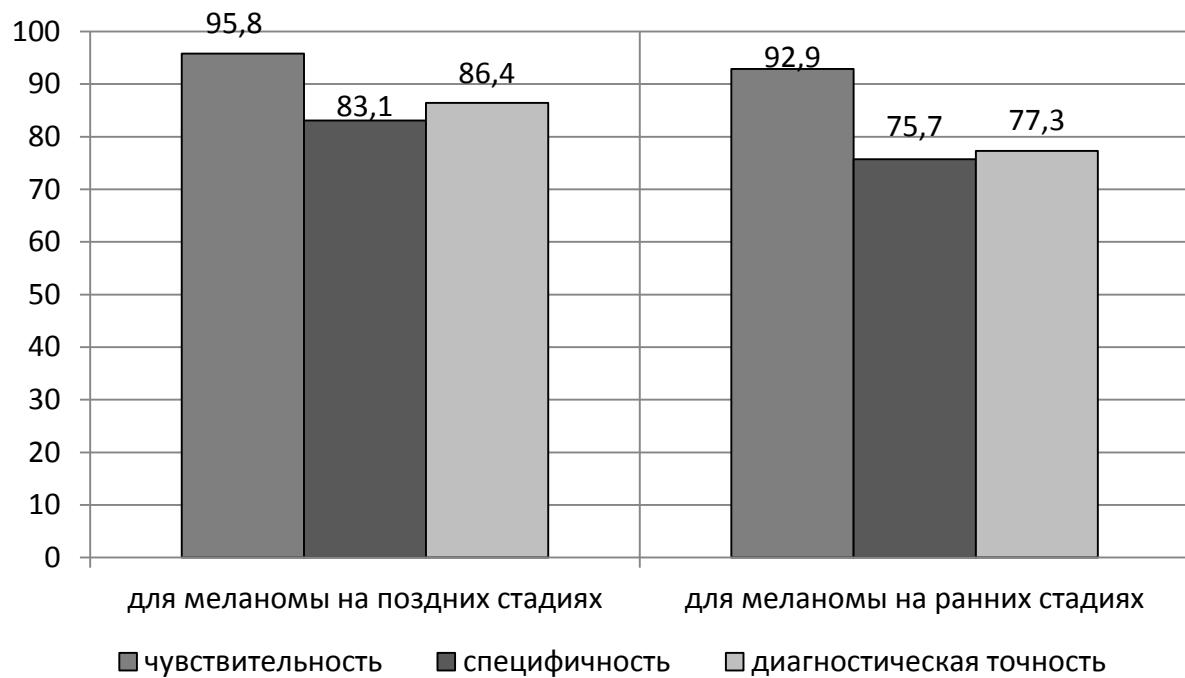


Рисунок 6.3 — Эффективность диагностики меланомы кожи с помощью оптико-электронной системы колориметрического анализа СИА-сканов

В целом, чувствительность выявления меланомы кожи, независимо от стадии течения опухолевого процесса, основанные на оптико-электронной системе колориметрического анализа СИА-сканов без субъективного вмешательства, составила 92,19%, а специфичность — 81,62%. Показатель чувствительности 84,1 оказался несколько меньшим, чем в случае диагностики меланомы кожи на

поздних стадиях (рис. 6.4). Это связано с тем, что в конечный расчет были включены две беспигментные меланомы, которые представляют собой случаи сложной дифференциальной диагностики при использовании только метода СИАскопии.

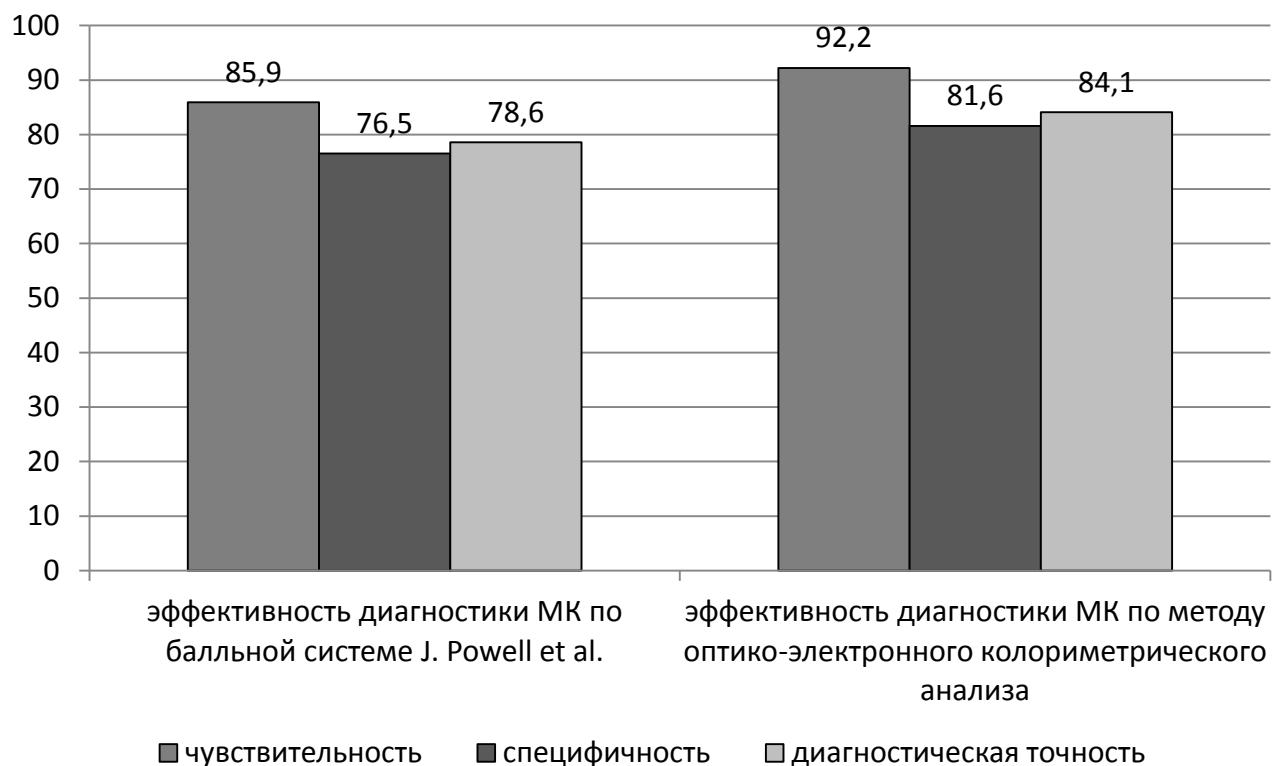


Рисунок 6.4 — Сравнение эффективности диагностики меланомы кожи независимо от стадии с помощью балльной системы и оптико-электронной системы колориметрического анализа СИАсканов

При применении оптико-электронной системы колориметрического анализа СИАсканов диагностическая точность, чувствительность и специфичность составили 84,1%, 92,2% и 81,6% соответственно, что выше данных показателей при оценке только СИАскопических изображений меланоцитарных новообразований без клинического осмотра больного при применении балльной системы, которые составили 78,6%, 85,9% и 76,5% соответственно.

Таким образом, разработанный метод оптико-электронного колориметрического анализа СИАсканов без субъективного вмешательства исследователя имеет несомненные достоинства в виде более высокой

чувствительности, специфичности и диагностической точности, особенно при ранних стадиях меланомы кожи. Данный анализ может любым техническим специалистом, так как это цифровой анализ изображения, не требующий специального медицинского образования.

Однако следует признать наличие определенных недостатков метода, а именно:

- для внедрения метода требуются определенные технические условия, которые не всегда могут реализованы на стандартном рабочем месте дерматовенеролога: наличие достаточно мощного персонального компьютера, его оснащение программным обеспечением - графическим редактором;

- определенные временные затраты — для полного анализа одного меланоцитарного новообразования методом ОЭСКА требуется около 10-15 минут рабочего времени специалиста.

В сложных случаях дифференциальной диагностики меланоцитарных новообразований кожи для улучшения показателей диагностической точности необходим комбинированный метод оценки СИАскопических имиджей, сочетающий в себе визуальный осмотр СИАсканов дерматовенерологом с методом ОЭСКА.

В ходе исследования выявлено, что для диагностики меланомы кожи с возможностью визуальной оценки только компьютерных имиджей СИАскопических изображений новообразований кожи dermatologами, диагностическая точность составила 90,2%, при чувствительности и специфичности метода 83,5% и 93,4% соответственно (рис. 6.5).

При применении авторской оптико-электронной системы колориметрического анализа СИАсканов диагностическая точность, чувствительность и специфичность составили 84,1%, 92,2% и 81,6% соответственно.

В наиболее сложных диагностических случаях для улучшения показателей эффективности диагностики при применении комбинированной системы оценки СИАскопических имиджей меланоцитарных новообразований кожи, сочетающей в

себе визуальный осмотр СИАсканов с методом ОЭСКА, чувствительность, специфичность и диагностическая точность составили 98,4%, 98,5% и 98,5% соответственно (рис. 6.5).

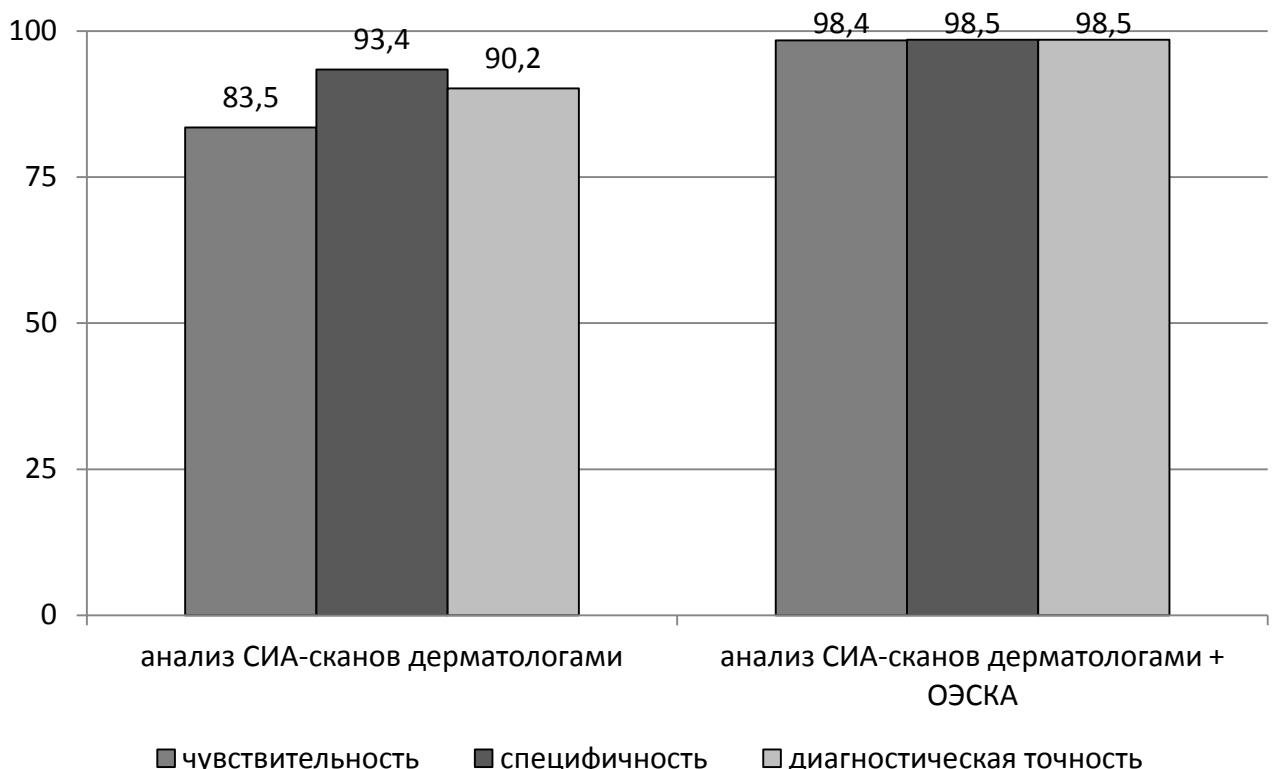


Рисунок 6.5 — Чувствительность, специфичность и диагностическая точность комбинированной системы оценки СИАскопических имиджей меланоцитарных новообразований кожи

Таким образом, сомнительных случаях (сложных для дифференциальной диагностики МК) показатели чувствительности, специфичности и диагностической точности выше при применении комбинированного метода диагностики МК, сочетающего в себе визуальный анализ СИАсканов с оптико-электронной системой колориметрического анализа СИАскопических изображений, чем при изолированном применении каждого из этих методов, что свидетельствует о большей диагностической значимости комбинации методов.

Глава 7.**КОНФОКАЛЬНАЯ ЛАЗЕРНАЯ СКАНИРУЮЩАЯ
МИКРОСКОПИЯ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ МЕЛАНОЦИТАРНЫХ
НОВООБРАЗОВАНИЙ КОЖИ**

В случаях сложной дифференциальной диагностики поверхностная дерматоскопия и спектрофотометрический интрадермальный анализ меланоцитарных новообразований кожи не всегда позволяют поставить правильный диагноз, что особенно важно в случаях подозрительных на меланому кожи, а это определяет дальнейшую тактику ведения пациентов (диспансерное динамическое наблюдение, обоснованное направление на хирургическое иссечение и последующее патоморфологическое исследование).

Для изучения диагностической значимости новейшего метода диагностики патологии кожи проводилась конфокальная лазерная сканирующая микроскопия меланоцитарных новообразований кожи, являющаяся прижизненным (*in vivo*) неинвазивным методом диагностики, позволяющим получить изображения эпидермиса и сосочкового слоя дермы с разрешением, приближенным к обычной световой микроскопии.

В рамках настоящего исследования были обследованы 15 пациентов с подозрением на меланому в случаях сложной дифференциальной диагностики (всего 18 меланоцитарных новообразований). У 10 пациентов была диагностирована меланома кожи различной локализации, в том числе две беспигментные, которые в дальнейшем были подтверждены гистологическим исследованием материала, полученного после хирургической эксцизии. В представленной выборке было 2 клинически беспигментные меланомы кожи, которые, как было показано выше, привели к диагностическим ошибкам при проведении стандартной дерматоскопии, и спектрофотометрического интрадермального исследования новообразований кожи.

7.1 Анализ изображений меланомы кожи, полученных с помощью метода конфокальной лазерной сканирующей микроскопии

Для дифференциальной диагностики меланомы кожи были использованы основные и дополнительные критерии, предложенные зарубежными авторами [177; 195; 107]. К основным критериям злокачественности относили: клеточную атипию в области дермо-эпидермального соединения (первый критерий) и нарушение сосочковой архитектуры базального слоя (второй критерий), (рис. 7.1).

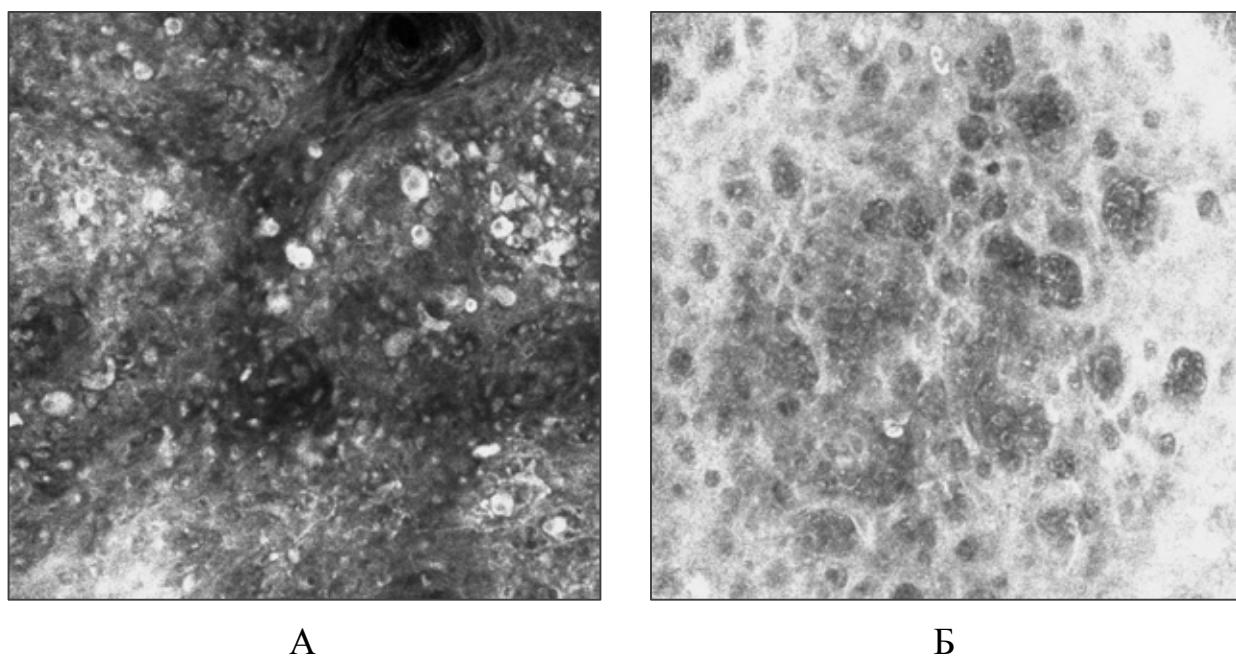


Рисунок 7.1 — Конфокальная микроскопия меланомы кожи (собственные наблюдения): клеточная атипия в области дермо-эпидермального соединения (А) и нарушение сосочковой архитектуры базального слоя (Б)

В таблице представлена частота встречаемости основных критериев среди исследуемой группы пациентов (табл. 7.1).

Таблица 7.1 — Частота встречаемости основных критериев диагностики меланомы кожи по данным лазерной конфокальной микроскопии

Новообразование	n	Наличие только первого критерия		Наличие только второго критерия		Наличие двух критериев одновременно	
		абс	%	абс	%	абс	%
Меланома	10	1	10	1	10	8	80
Диспластическийnevus	8	0	0	0	0	0	0

Таким образом, выявление хотя бы одного из основных критериев может свидетельствовать о меланоме кожи, а выявление основных критериев диагностики меланомы кожи не зависит от степени пигментации новообразования. При клинически беспигментных меланомах кожи также удалось выявить наличие основных критериев диагностики.

Помимо основных критериев, определялось присутствие четырех дополнительных критериев: наличие круглых педжетоидных клеток (первый дополнительный критерий), инфильтрация педжетоидными клетками (второй дополнительный критерий), мозговидные скопления (третий дополнительный критерий), клетки, содержащие видимые на КМ ядра, в верхних слоях дермы (четвертый дополнительный критерий), (рис. 7.2, 7.3, собственные наблюдения).

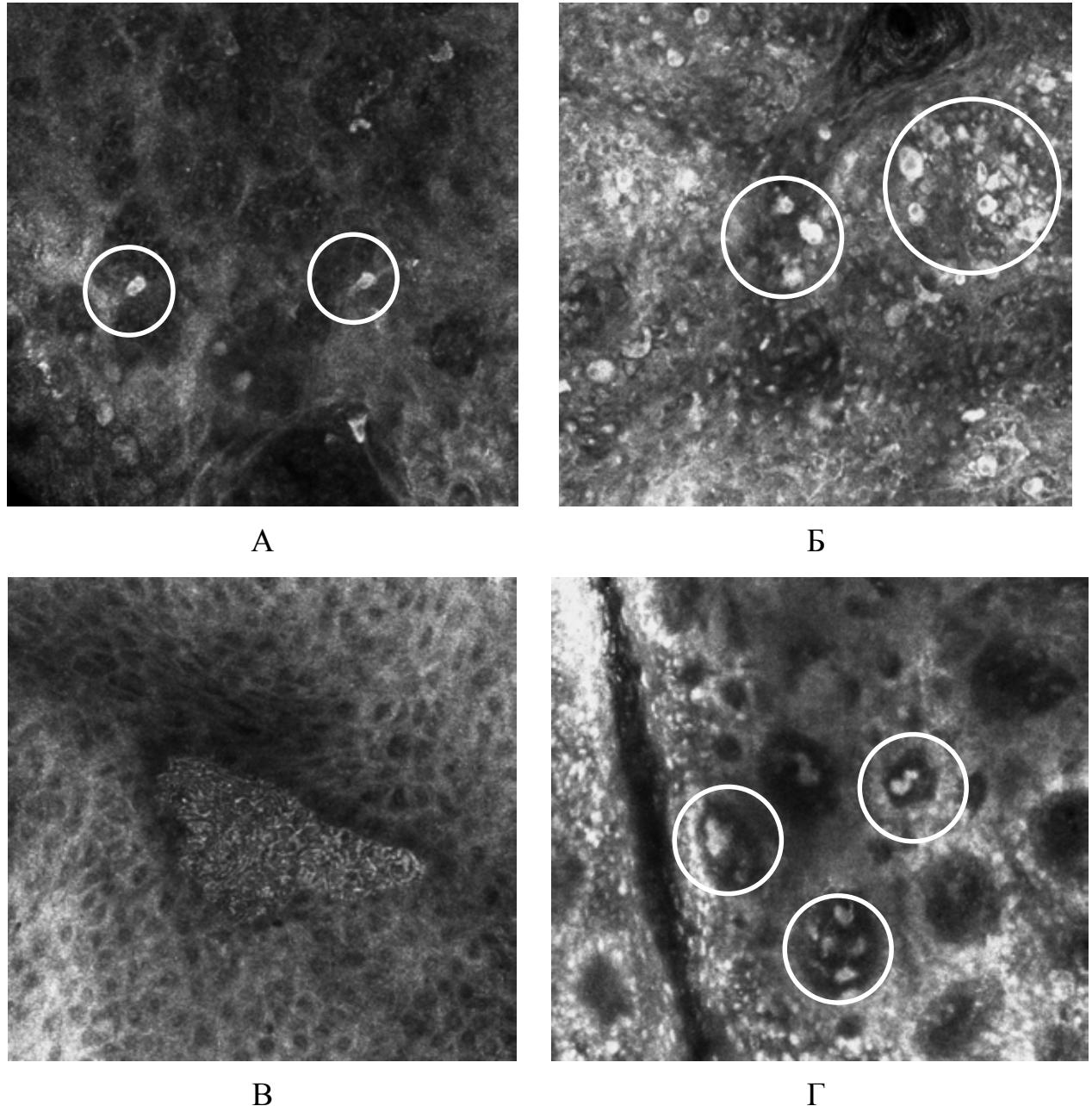


Рисунок 7.2 — Конфокальная микроскопия меланомы кожи: круглые педжетоидные клетки (а), инфильтрация педжетоидными клетками (б), мозговидные скопления (в), клетки, содержащие ядра, в верхних слоях дермы (г)

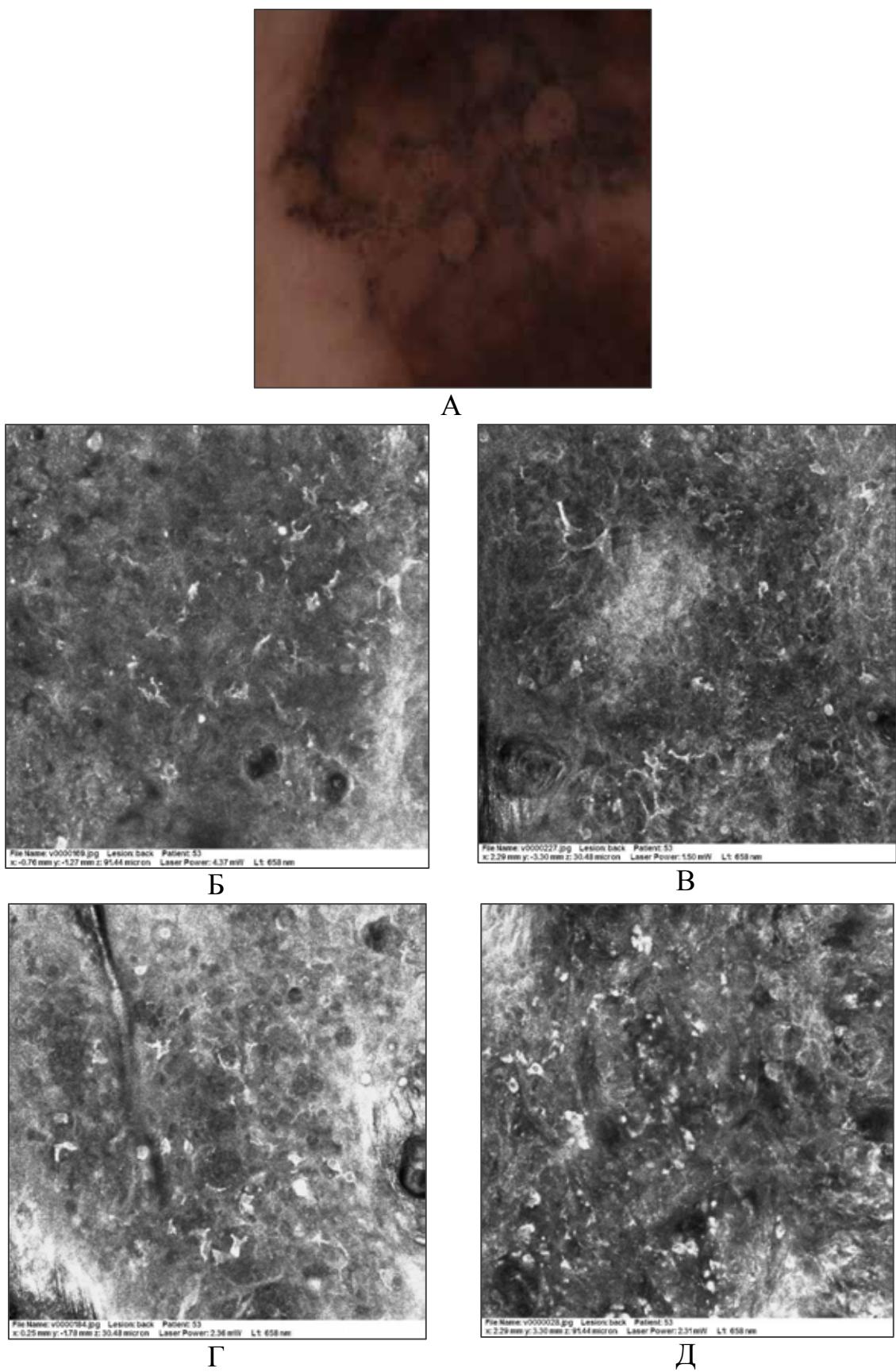


Рисунок 7.3 — Дерматоскопическое изображение (А) и конфокальная микроскопия поверхностно-распространяющейся меланомы кожи спины: полиморфизм педжетоидных клеток (Б, В), инфильтрация педжетоидными клетками (Г, Д)

Результаты определения дополнительных критериев меланомы кожи при проведении конфокальной микроскопии 18 подозрительных на меланому кожи меланоцитарных новообразований представлены в таблице 7.2.

Таблица 7.2 — Частота встречаемости дополнительных критериев при меланоме кожи и диспластических невусах по данным лазерной конфокальной микроскопии

Новообразование	n	Наличие дополнительных критериев							
		Первый критерий		Второй критерий		Третий критерий		Четвертый критерий	
		абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Меланома	10	10	100	7	70	4	40	5	50
Диспластический невус	8	3	37,5	1	12,5	0	0	2	25
p		0,009		0,03		0,095		0,56	

Как следует из представленных данных, каждый изолированно взятый дополнительный критерий не обладает абсолютной диагностической значимостью, однако круглые педжетоидные клетки (первый критерий) и инфильтрация педжетоидными клетками (второй критерий) обнаруживался при меланоме кожи достоверно чаще (соответственно в 100,0% и 70,0% случаев), чем при диспластических невусах (соответственно в 37,5% и 12,5%) (табл. 7.2).

Мозговидные скопления — третий дополнительный критерий был выявлен только при меланоме кожи, но его недостаточно высокая распространенность в 40,0% случаев не позволяет расценивать этот дополнительный критерий в качестве достоверного монопризнака меланомы. Обнаружение клеток, содержащих ядра, в верхних слоях дермы также не может являться самостоятельным диагностическим признаком для меланомы кожи, так как регистрируется лишь в каждом втором случае меланомы кожи и выявляется в каждом четвертом случае диспластического невуса.

Результаты проведенного сравнительного анализа общего числа дополнительных критериев при меланоме кожи и диспластических невусах представлены на рисунке 7.4. Полное отсутствие дополнительных критериев в каждом втором случае является характерным исключительно для диспластических невусов. При этом в 25,0% случаев ДН регистрируется один или два дополнительных критерия. Наличие в общей сложности трех или четырех дополнительных критериев типично для меланомы, при которой в 40,0% случаев выявляется два или три дополнительных признака. При выявлении одного или двух дополнительных критериев сделать однозначный вывод невозможно, для установки точного диагноза потребуется анализ их комбинации с основными критериями.

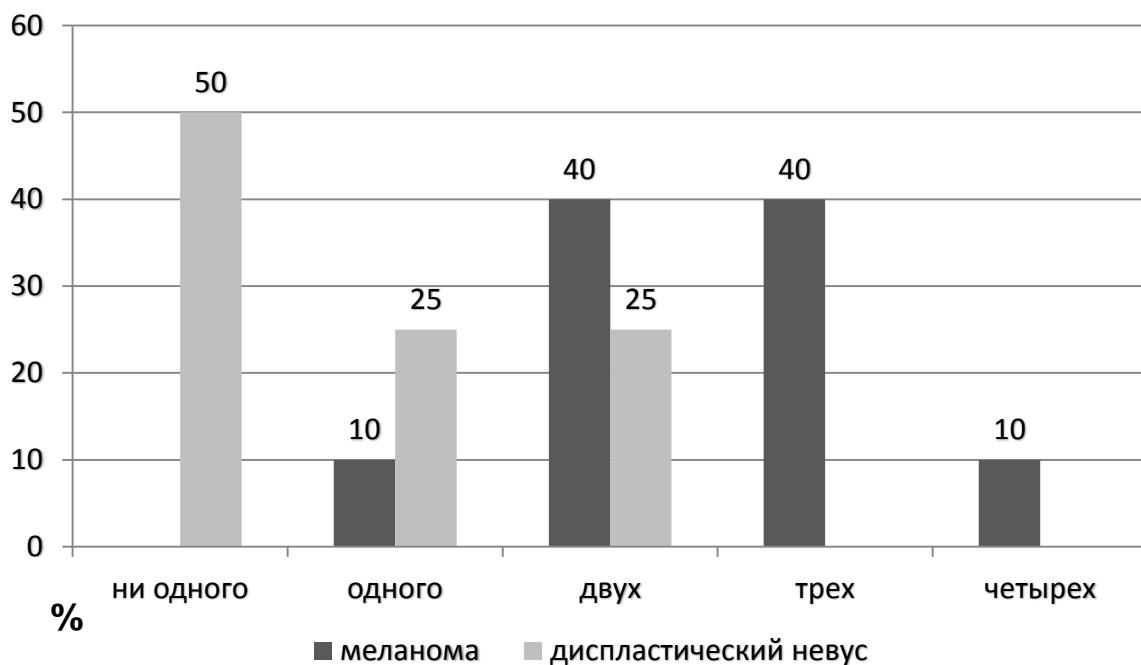


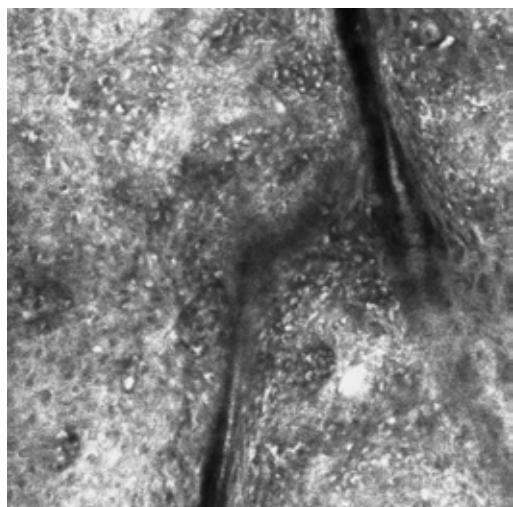
Рисунок 7.4 — Частота встречаемости (%) дополнительных критериев по данным конфокальной микроскопии

В случаях беспигментных меланом, представленных в нашем исследовании, также отмечено наличие двух основных критериев диагностики меланомы кожи (клеточной атипии в месте дермо-эпидермального соединения и нарушение сосочковой архитектуры базального слоя) и одного из дополнительных критериев, в частности круглых педжетоидных клеток и мозговидных скоплений.

Помимо выделения основных и дополнительных критериев диагностики, некоторые авторы [119; 178; 176; 107] рекомендуют проводить анализ ряда других, реже встречающихся критериев меланомы, к которым относятся: выраженные нарушения архитектоники эпидермиса, такие как утрата ячеистой структуры эпидермиса и беспорядочное расположение кератиноцитов (первый критерий), нерегулярная сетчатая или неспецифическая структура дермо-эпидермального соединения (второй критерий), листовидные структуры (третий критерий), усиление неоангиогенеза (четвертый критерий) (рис. 7.5, собственные данные). Условно эти реже описываемые в литературе критерии можно назвать «малые».

В случаях беспигментной меланомы кожи отмечена утрата ячеистой структуры эпидермиса. В одном случае также присутствует неспецифическая структура дермо-эпидермального соединения.

Результаты гистологического исследования беспигментных меланом кожи представлены на рисунке 7.6.



1 а



1 б

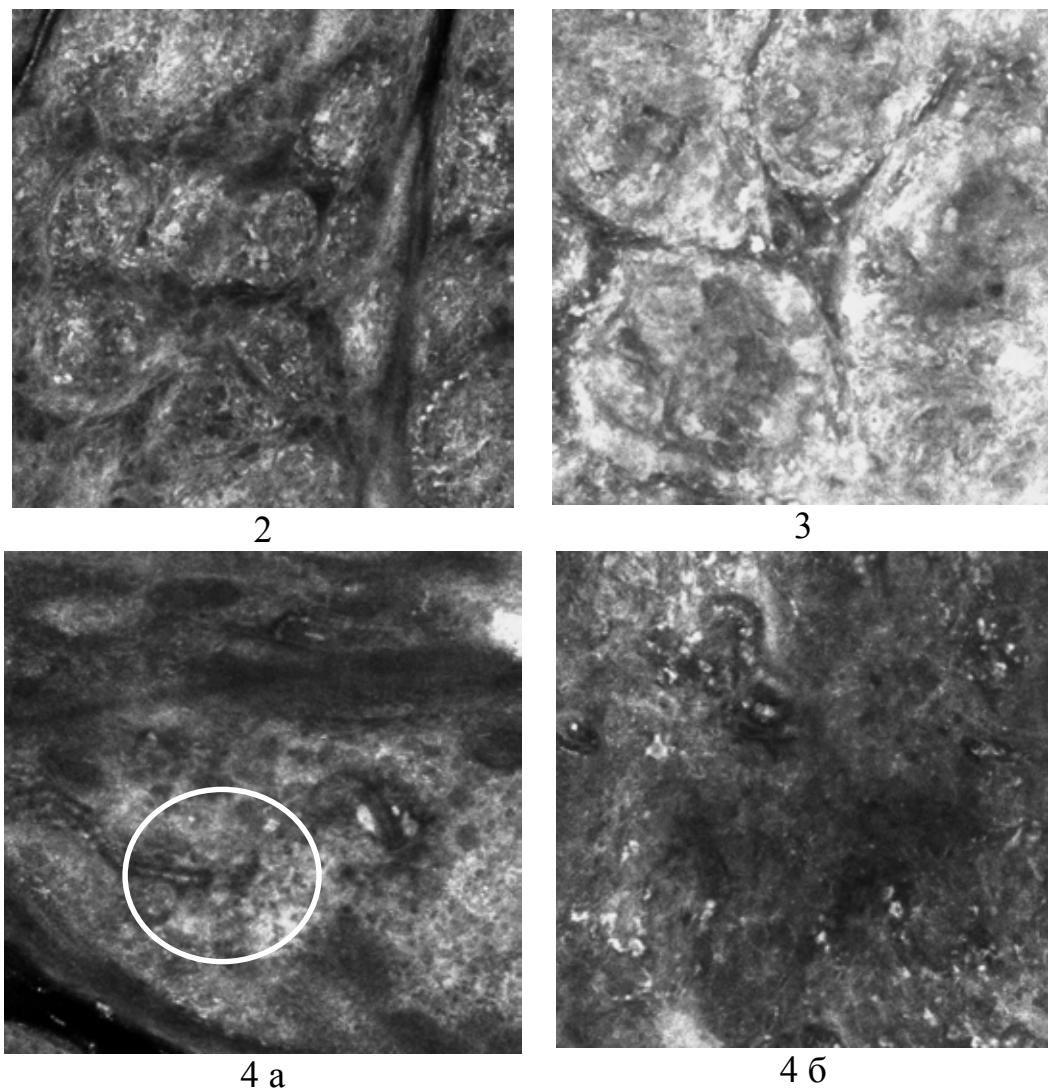
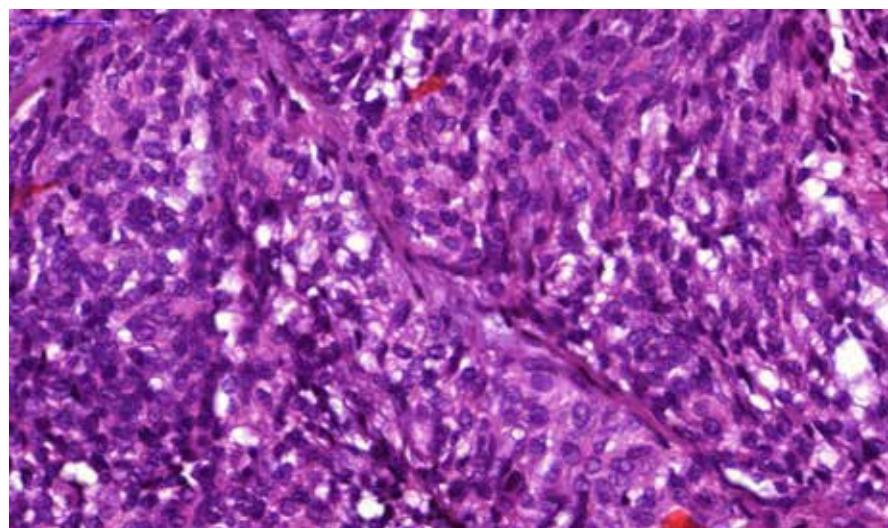
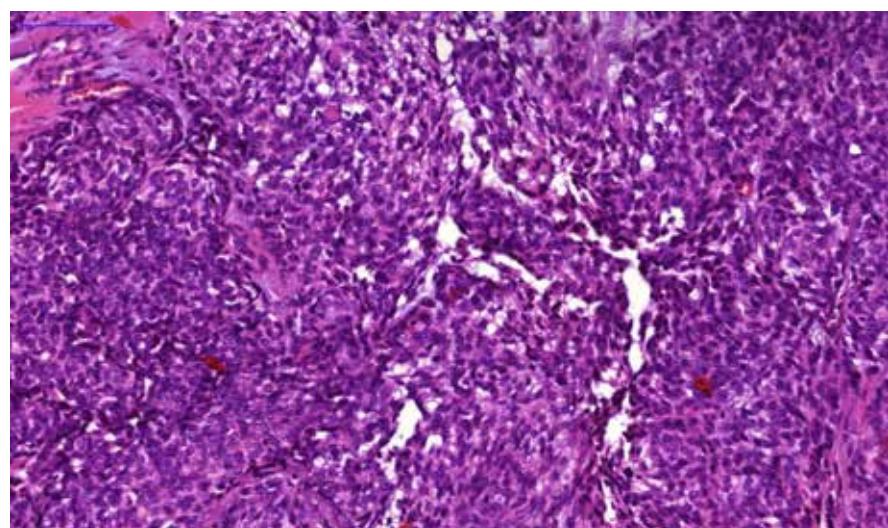


Рисунок 7.5 — «Малые» критерии диагностики меланомы кожи по данным конфокальной лазерной микроскопии: выраженные нарушения архитектоники эпидермиса, утрата ячеистой структуры эпидермиса и беспорядочное расположение кератиноцитов (1 а, б), нерегулярная сетчатая или неспецифическая структура дермо-эпидермального соединения (2), листовидные структуры (3), усиление неоангиогенеза (4 а, б)



А



Б

Рисунок 7.6 — Гистологическое исследование беспигментных меланом кожи (а,б). Окраска гематоксилином и эозином

Результаты анализа «малых» критериев показали, что наибольшую значимость из них для диагностики меланомы приобретают первый, второй и четвертый критерии, которые встречаются соответственно в 90%, 70% и 60% случаев. Наличие листовидных структур при меланоме кожи встречается редко, лишь в каждом пятом случае. Данный объем выборки не позволяет сделать вывод о диагностической значимости критерия (табл. 7.3).

Таблица 7.3 — Распространенность «малых» критериев меланомы кожи у пациентов с меланоцитарными новообразованиями кожи

Новообразование	n	Наличие малых критериев меланомы							
		1-го		2-го		3-го		4-го	
		абс	%	абс	%	абс	%	абс	%
Меланома	10	9	90	7	70	2	20	6	60
Диспластический невус	8	3	37,5	1	12,5	0	0	1	12,5
p		0,039		0,03		0,57		0,075	

Результаты анализа общего количества выявленных «малых» критериев представлены на рисунке 7.7. Полное их отсутствие свойственно диспластическим невусам, тогда как для меланомы кожи более диагностически важным является наличие трех или четырех критериев одновременно. В случае, когда у пациента обнаружен только один или два малых критерия, для дифференциальной диагностики требуется анализ комбинации основных и дополнительных критериев.

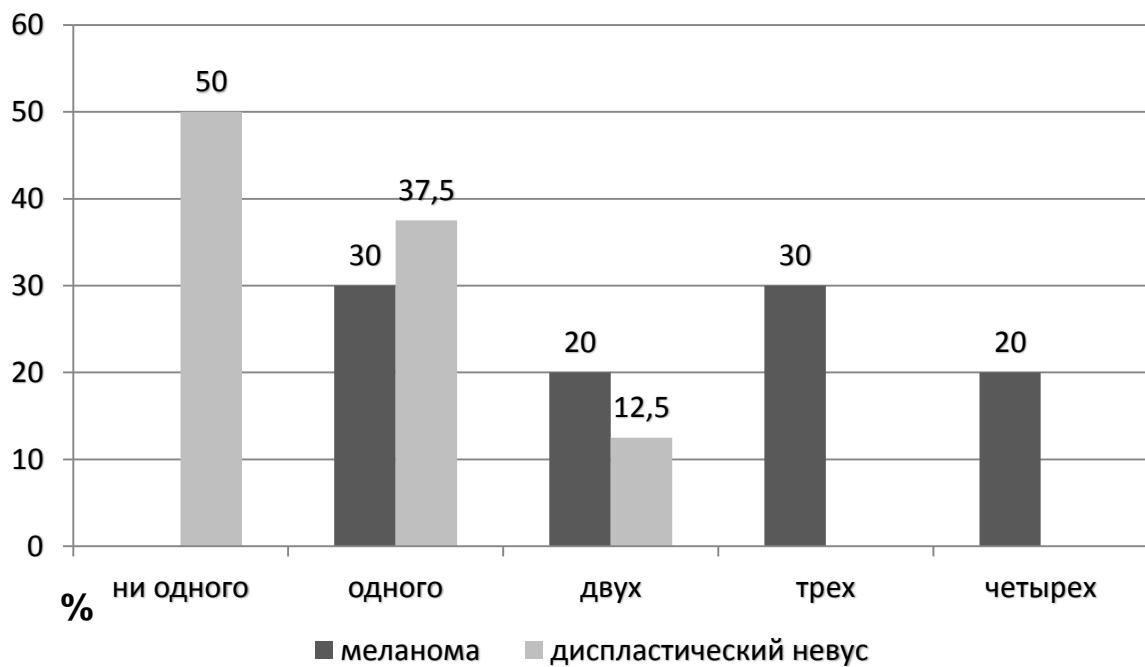


Рисунок 7.7 — Частота встречаемости «малых» критериев диагностики МК по данным конфокальной микроскопии

7.2 Анализ изображений диспластических невусов кожи, полученных с помощью метода конфокальной лазерной сканирующей микроскопии

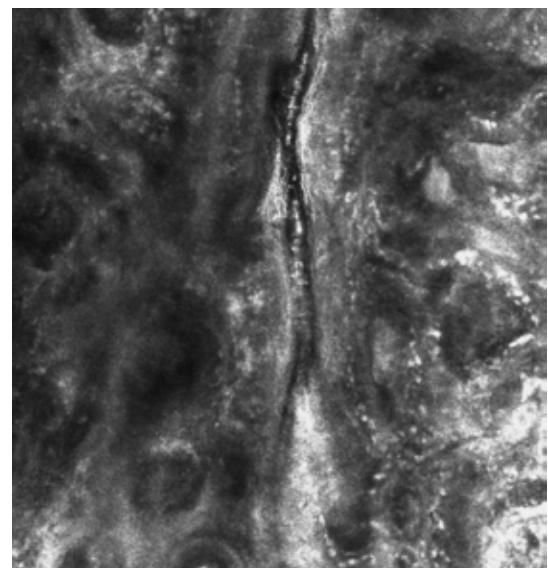
Рядом авторов были описаны конфокально-микроскопические признаки, типичные для диспластическихnevусов, а именно: асимметричность структуры новообразования с плохо очерченными границами, одновременно участки кольцевидной и сетчатой структуры дермо-эпидермального соединения (первый признак), нерегулярные гнездные скопления клеток (второй признак), короткие промежутки между гнездными скоплениями клеток (третий признак), единичные атипичные клетки (четвертый признак) [175]. Приводим собственные наблюдения (рис 7.8).



1



2 а



2 б

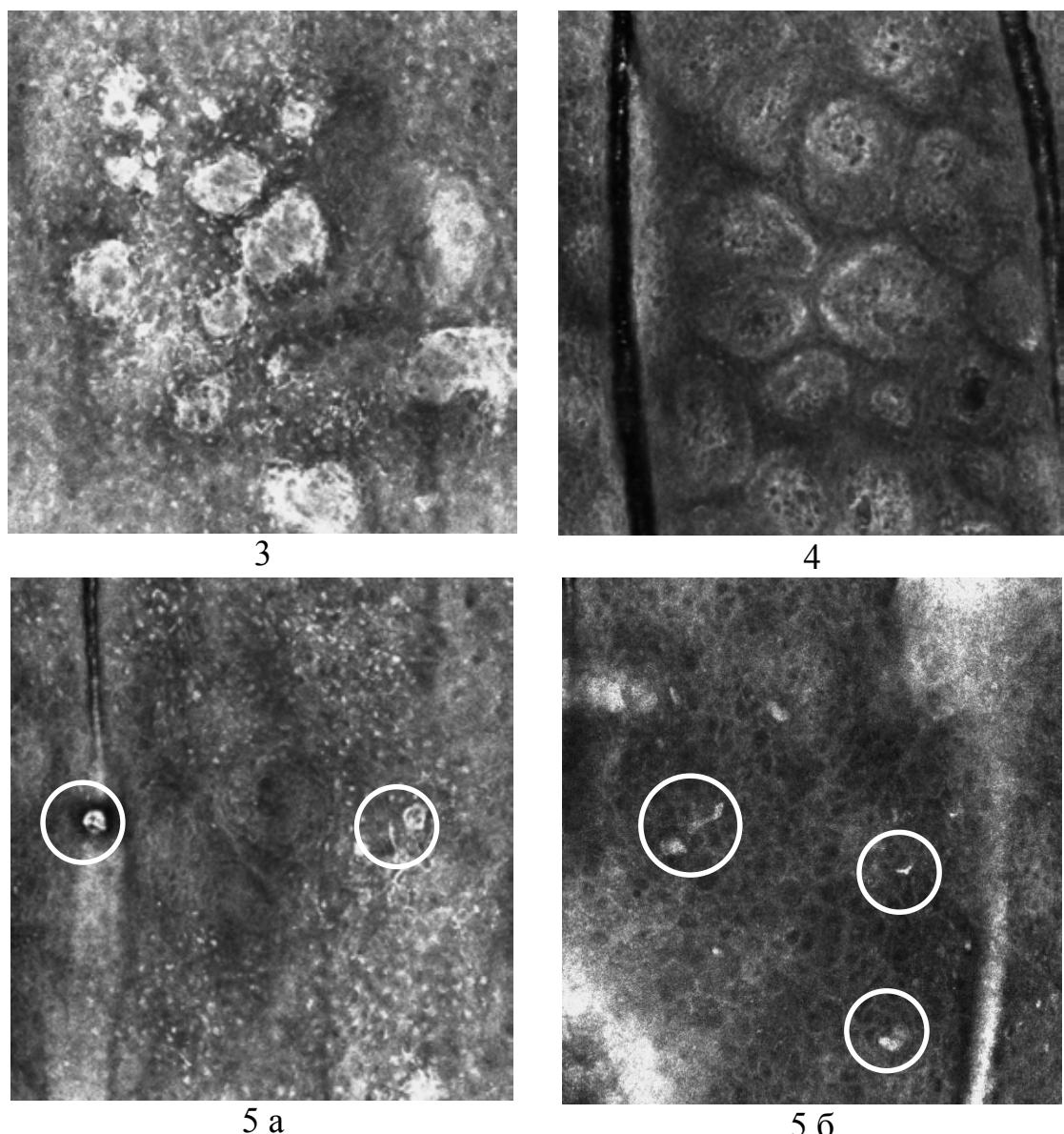


Рисунок 7.8 — Больная Г., 30 лет, синдром множественных диспластическихnevусов (1 — клиническая фотография). Конфокальная микроскопия диспластическихnevусов: асимметричность структуры новообразования с плохо очерченными границами (2 а, б), нерегулярные гнездные скопления клеток (3), короткие промежутки между гнездными скоплениями клеток (4), единичные атипичные клетки (5 а, б)

Результаты проведенного исследования не подтвердили возможность использования изолированно признаков диспластическихnevусов с целью дифференциальной диагностики от меланомы кожи (табл. 7.4).

Таблица 7.4 — Частота встречаемости конфокально-микроскопических признаков, типичных для диспластических невусов при ДН и МК

Новообразование	Наличие признаков диспластического невуса			
	первого, абс (%)	второго, абс (%)	третьего, абс (%)	четвертого, абс (%)
Диспластический невус (n=8)	3 (37,5)	4 (50)	2 (25)	6 (75)
Меланома (n=10)	2 (20)	2 (20)	1 (10)	3 (30)

Примечания: все различия не имели статистической достоверности ($p>0,05$).

При проведении сравнительного анализа частоты встречаемости признаков диспластических невусов установлено, что ориентация только на признаки диспластических невусов, не учитывая критерии диагностики МК, является крайне ненадежным (недостоверным) для дифференциальной диагностики диспластических невусов и меланомы кожи. При МК 1 и 2 признак, характерный для диспластических невусов, регистрировался в каждом пятом случае, 4 — в каждом третьем, 3 признак регистрировался только в одном случае из десяти. При меланомах также может быть обнаружено различное число признаков, характерных для диспластических невусов (рис 7.9).

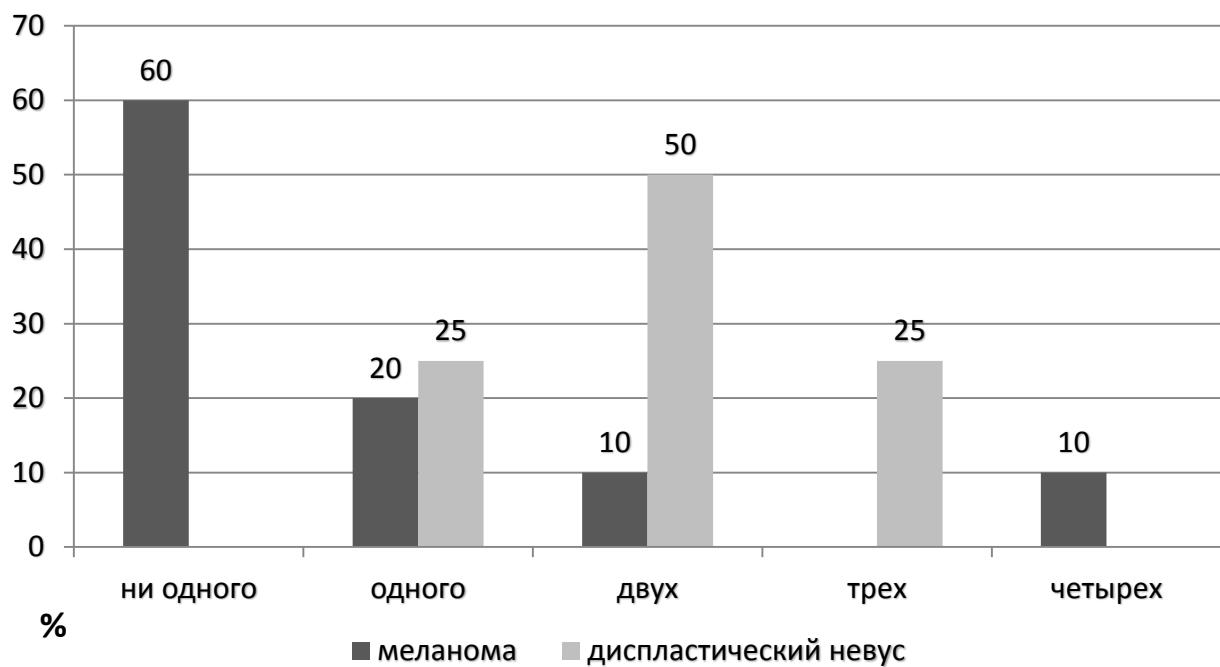


Рисунок 7.9 — Частота встречаемости «типичных» признаков диспластических невусов при сравнении ДН с МК при конфокальной микроскопии

Таким образом, результаты исследования по определению эффективности дифференциальной диагностики меланомы кожи, в том числе беспигментных форм, с помощью лазерной конфокальной сканирующей микроскопии, показали, что дифференциальная диагностика меланомы кожи возможна исключительно по наличию двух основных критериев злокачественности: клеточной атипии в месте дермо-эпидермального соединения и нарушению сосочковой архитектуры базального слоя. При наличии хотя бы одного из этих критериев ставился диагноз меланомы кожи. В нашем исследовании в 100% случаев меланом выявлено наличие хотя бы одного из основных критериев меланомы, при диспластических невусах ни один из этих критериев не обнаружен (табл. 7.5).

Таблица 7.5 — Частота встречаемости основных и дополнительных критериев меланомы кожи и диспластических невусов при конфокальной микроскопии меланоцитарных новообразований кожи

НОК	Наличие основных критериев злокачественности (%)		Наличие дополнительных критериев меланомы (%)		Наличие дополнительных критериев диспластического невуса (%)	
	одного	двух	1-2-х	3-х и >	1-2-х	3-х и >
Меланома кожи (n=10)	20	80	50	50	90	10
Диспластическийnevus (n=8)	0	0	100	0	75	25

Из 18 случаев по результатам конфокальной микроскопии у 10 пациентов была диагностирована меланома кожи различной локализации, в том числе две беспигментные, которые в дальнейшем были подтверждены патоморфологическим исследованием материала, полученного после хирургической эксцизии. В 8 случаях по результатам конфокальной микроскопии поставлен диагноз диспластический невус, что во всех случаях подтверждено последующим гистологическим исследованием материала.

Таким образом, на этой выборке пациентов, в случае сложной дифференциальной диагностики меланомы кожи, чувствительность и специфичность метода конфокальной микроскопии для меланомы кожи составили 100%.

Конфокальная микроскопия — перспективный практический инструмент для диагностики и наблюдения за меланоцитарными новообразованиями кожи, в сочетании с клинической оценкой и дерматоскопией, является ценным дополнительным инструментом для неинвазивной диагностики опухолей кожи. Возможность включения конфокальной лазерной сканирующей микроскопии в алгоритм диагностики меланоцитарных новообразований, подозрительных на меланому кожи, в сложных случаях их дифференциальной диагностики, является обоснованным, так как позволяет с большей точностью, сопоставимой с гистологическим исследованием, поставить или опровергнуть диагноз меланомы кожи, что дает возможность избежать необоснованных оперативных вмешательств.

7.3 Алгоритм дополнительного обследования пациентов с подозрением на меланому кожи с использованием дополнительных методов диагностики

Несмотря на то, что МК относится к числу опухолей с визуальной локализацией, своевременную диагностику ее нельзя считать удовлетворительной.

Несмотря на то, что МК относится к числу опухолей с визуальной локализацией, уровень ее ранней диагностики нельзя считать удовлетворительным. Результаты анализа состояния диагностики ЗНО кожи в РФ свидетельствуют о сохраняющейся проблеме несвоевременной диагностики меланомы. На I стадии опухолевого процесса выявляется лишь 32,8% больных, только каждый четвертый больной (25,8%) выявляется активно, каждый пятый (18,9%) — в запущенных стадиях опухолевого процесса, что сохраняет на высоком уровне для опухолей визуальной локализации показатель первогодичной летальности (10,5%) больных меланомой.

Вышеизложенное свидетельствует о необходимости разработки новых организационных технологий, направленных на ранее выявление больных МК и использования на этапе дифференциальной диагностики современных неинвазивных методов (спектрофотометрический интрадермальный анализ и конфокальная лазерная сканирующая микроскопия новообразований кожи), которые, как показали результаты нашего исследования, достоверно повышают точность диагностики меланомы кожи. С учетом достоинств и недостатков неинвазивных методов диагностики разработана схема дополнительного обследования пациентов с подозрением на меланому кожи в сложных диагностических случаях с использованием СИАскопии и КЛСМ.

Схема организации поэтапного обследования пациентов с подозрением на меланому кожи в сложных диагностических случаях с использованием неинвазивных методов диагностики представлена на рисунке 7.10 и включает в себя на начальном этапе визуальный осмотр новообразования с применением метода стандартной дерматоскопии для выявления клинических симптомов и дерматоскопических признаков меланомы кожи.



Рис. 7.10 - Схема организации поэтапного дополнительного обследования пациентов с подозрением на меланому кожи.

Визуальный осмотр, а также дерматоскопическое исследование являются основными скрининговыми методами в настоящее время для дифференциальной диагностики новообразований кожи.

Учитывая полученные в ходе исследования данные по увеличению точности диагностики меланоцитарных новообразований кожи при применении неинвазивных методов исследования СИАскопии и конфокальной лазерной микроскопии, целесообразно при возникновении сомнений в установке правильного диагноза (несовпадении клинических проявлений и дерматоскопических признаков) после первого этапа включать в диагностический маршрут проведение спектрофотометрического интрадермального анализа и/или конфокальной лазерной сканирующей микроскопии.

В случае выявления установленных СИАскопических и конфокально-микроскопических критериев МК, пациенты направляются к онкологу для хирургической эксцизии новообразования с последующим послеоперационным патоморфологическим исследованием материала и установления окончательного диагноза.

В других клинических ситуациях пациенты наблюдаются у дерматовенеролога с периодическим дерматоскопическим контролем за меланоцитарным новообразованием кожи.

Организация поэтапного дополнительного обследования пациентов с подозрением на МК в случаях сложной дифференциальной диагностики с использованием СИАскопии и конфокальной микроскопии позволяет значительно увеличить точность диагностики МК, даже ее беспигментных форм, снизить частоту случаев гиподиагностики и гипердиагностики, необоснованных биопсий и оперативных вмешательств, особенно в эстетически значимых локализациях новообразований. Это будет способствовать выявлению МК на ранних стадиях развития опухолевого процесса, как следствие — улучшению результатов лечения и прогноза, сохранению трудоспособности пациентов, снижению их первогодичной летальности.

Глава 8.

ОНКОМАРКЕРЫ В ДИАГНОСТИКЕ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

Неоднократно в литературе выдвигалась гипотеза о том, что выделение специфических белков–онкомаркеров позволяет получить ценную диагностическую информацию, благодаря которой можно предположить наличие злокачественного новообразования в том числе на ранних стадиях [190; 191; 149; 148; 171; 227; 226]. Для ряда локализаций такая гипотеза была подтверждена и соответствующие онкомаркеры нашли свое практическое применение. В отношении злокачественных меланоцитарных новообразований продолжается активный научный поиск. К настоящему времени в качестве маркеров для диагностики меланомы были предложены специфические белки S100 и sCD44std.

Большее значение могло бы иметь определение группы онкомаркеров S100, CD44 для диагностики меланомы кожи на ранних стадиях. В современной литературе нам не удалось найти работ, сочетающих диагностическое значение протеомного анализа с данными клинического и инструментальных методов исследования пациентов с новообразованиями кожи. Задачей следующего этапа явилось определение диагностической ценности данных онкомаркеров.

Для изучения целесообразности определения онкомаркеров для ранней диагностики меланомы кожи проведено исследование сыворотки крови на белки S100 и sCD44std у 24 пациентов с подозрением на меланому кожи. Критериями включения в этот этап были случаи сложной дифференциальной диагностики, информированное согласие пациентов на проведение данного исследования и последующего хирургического удаления новообразований с гистологической верификацией диагноза. Выборку составили больные, у 6 из которых диагностирована меланома кожи на I-II стадиях, а также 18 больных с диспластическими невусами кожи, подозрительными на МК (табл. 8.1).

Таблица 8.1 — Результаты исследования сыворотки крови на онкомаркеры S100 и sCD44std у пациентов с меланоцитарными новообразованиями кожи в случаях сложной дифференциальной диагностики

№	Возраст	Диагноз	S100, нг/мл	sCD44std, нг/мл
1	63	меланома	68	631,8
2	48	меланома	48,96	456
3	34	меланома	40,8	243
4	50	меланома	135,6	256,6
5	54	меланома	64	340,4
6	57	меланома	36,6	137,3
7	54	диспластическийnevус	52,5	469,6
8	37	диспластическийnevус	55,27	240
9	75	злокачественное лентиго	37,9	252,5
10	55	диспластическийnevус	36,9	341,9
11	20	диспластическийnevус	40,1	212,4
12	54	множественные диспластическиеnevусы	93,7	377,4
13	28	множественные диспластическиеnevусы	34,8	252,8
14	59	диспластическийnevус	45,3	320,5
15	60	диспластическийnevус	53,44	522
16	16	диспластическийnevус	92,4	310,3
17	61	диспластическийnevус	24,7	167,8
18	55	диспластическийnevус	33,9	290
19	31	диспластическийnevусс гиперкератозом	78,5	277
20	34	диспластическийnevус	24	769,8
21	31	диспластическийnevус	17,3	856,6
22	51	диспластическийnevус	32,6	316,3
23	36	множественные диспластическиеnevусы	57,8	175,1
24	37	диспластическийnevус	55,2	215,2

Результаты анализа количественных показателей, определяемых онкомаркеров представлены в таблице 8.2. Минимальное и максимальное значение белка S100 для пациентов с меланомой кожи составили 36,6 и 135,6 нг/мл

соответственно, с медианой — 56,5 нг/мл, для пациентов с диспластическими невусами эти показатели равны 17,3 и 93,7 нг/мл соответственно, с медианой — 42,7 нг/мл.

Минимальное и максимальное значения белка sCD44std для пациентов с меланомой кожи составили 137,3 и 631,8 нг/мл соответственно, с медианой — 298,5 нг/мл. Для пациентов с диспластическими невусами эти показатели равны 167,8 и 856,6 нг/мл соответственно, а медиана 300,2 нг/мл.

Таблица 8.2 — Результаты исследования сыворотки крови на белки S100 и sCD44std у пациентов с меланомой кожи и диспластическими невусами

НОК	Определяемые онкомаркеры							
	Белок S100 (нг/мл)				Белок sCD44std (нг/мл)			
	min	max	медиана	p	min	max	медиана	p
МК	36,6	135,6	56,5	>0,05	137,3	631,8	298,5	>0,05
ДН	17,3	93,7	42,7	>0,05	167,8	856,6	300.2	>0,05

Примечание: достоверных различий между полученными результатами не выявлено.

Полученные результаты были проанализированы по критериям, приведенным в исследовании [68; 71]. Авторы предлагают считать, что уровни белка sCD44std в диапазоне от 251 до 925 нг/мл и белка S100 менее 85 нг/мл соответствуют доброкачественным новообразованиям. Соответственно, в случае, если уровни этих белков у пациента выходили за пределы данных диапазонов, ставился диагноз меланомы кожи.

При оценке чувствительности, специфичности и диагностической точности исследования сыворотки крови на белки S100 и sCD44std установлено, что для дифференциальной диагностики меланомы от диспластических невусов данные показатели составляли 16,7%, 88,89% и 70,83% соответственно.

Крайне низкая чувствительность связана с тем, что результаты, полученные в исследовании, практически перекрываются для меланомы и диспластических невусов. Данное наблюдение свидетельствует о том, что анализ на онкомаркеры не

может быть использован в практике для выявления злокачественных меланоцитарных новообразований кожи.

Мы сравнили наши результаты с данными других авторов [137; 203; 232]. В образцах сыворотки и плазмы практически здоровых людей (мужчин и женщин) уровень sCD44std находится в диапазоне от 251 до 925 нг/мл и в среднем составил 443 ± 125 нг/мл. Важным является тот факт, что верхняя граница полученного диапазона “нормы” значительно больше стандартного отклонения, что позволяет предположить, что данное значение является скорее исключением, нежели подчиненным нормальному распределению.

В целом другими авторами [149; 193] признается, что специфичность данных онкомаркеров невелика, поскольку они могут вырабатываться в организме человека не только при наличии меланомы, но и в связи со ЗНО других локализаций. Усиленная экспрессия CD44 происходит при глиомах, колоректальной карциноме, аденокарциноме желудка, при некоторых агрессивных неходжкинских лимфомах и других злокачественных заболеваниях.

Ниже представлен ROC-анализ полученных в исследовании данных, демонстрирующих крайне низкую диагностическую ценность онкомаркеров в диагностике меланом (рис. 8.1, 8.2).

ROC-кривая для s100

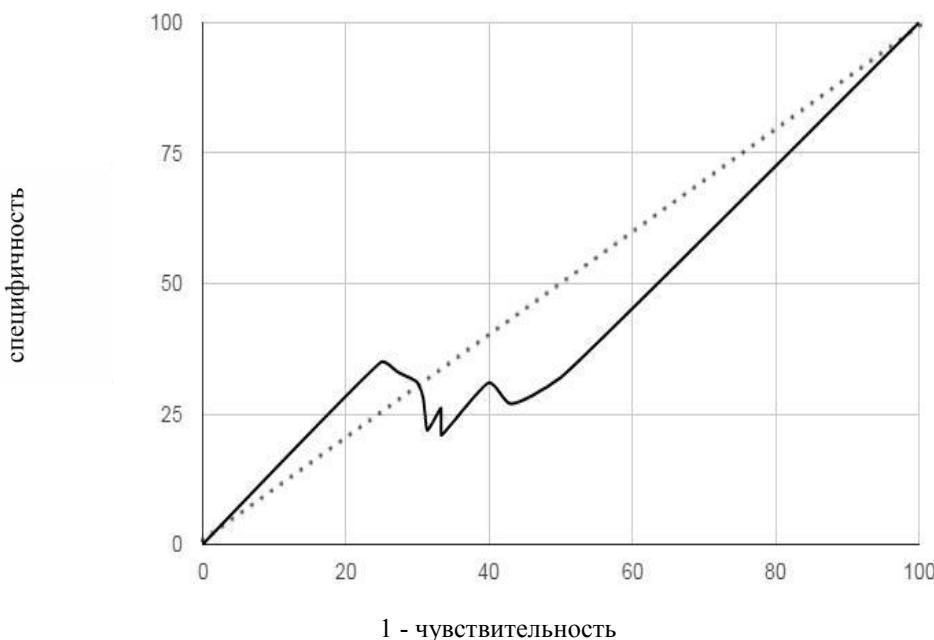


Рисунок 8.1 — ROC-анализ диагностической ценности белка s100 как онкомаркера для выявления меланомы. AUC (area under curve — площадь под кривой) составила 0,51

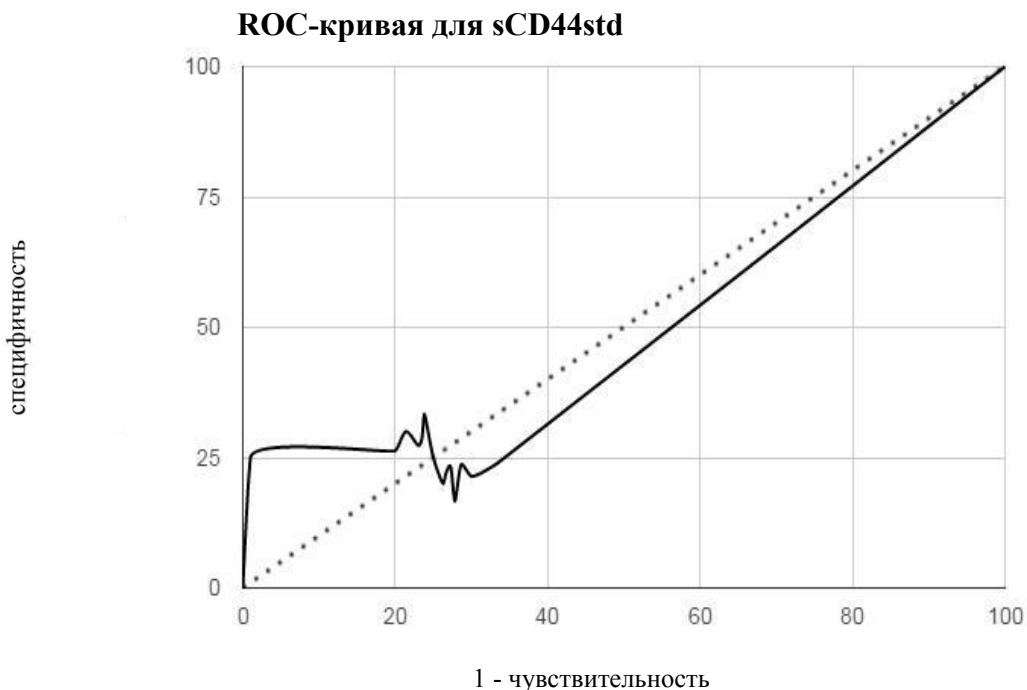


Рисунок 8.2 — ROC-анализ диагностической ценности белка sCD44std как онкомаркера для выявления меланомы. AUC (area under curve — площадь под кривой) составила 0,48

ROC-анализ проводится с целью изучения эффективности метода как метода дифференциальной диагностики. При ROC-анализе диагностической ценности белка s100 как онкомаркера для выявления меланомы, AUC (area under curve — площадь под кривой) составила 0,51, для белка sCD44std - 0,48. Показатель AUC свидетельствует об эффективности метода. У идеального метода диагностики этот показатель равен 1, показатели AUC равные 0,51 и 0,48 подтвердили, что метод исследования сыворотки крови на белки S100 и sCD44std для дифференциальной диагностики меланомы кожи и диспластических невусов не является диагностически ценным.

Авторы мета-анализа [163] обнаружили, что в исследованиях S100B отмечается большое разнообразие аналитических методов и выбора пороговых значений. Это привело к тому, что в разных странах значение S100B интерпретируется по-разному. Например, в США его использование весьма ограничено [92; 173], а в некоторых странах Евросоюза он уже широко

используется в клинической практике [171; 226]. Не вызывает сомнения то, что группа белков S100 перспективна в плане изучения вопросов дифференциальной диагностики у пациентов с меланоцитарными доброкачественными и злокачественными новообразованиями кожи.

При всем многообразии выявленных биомаркеров, к сожалению, у них отмечается общие недостатки: во-первых, ни один из данных биомаркеров не может использоваться при скрининге либо ранней диагностике меланомы и преимущественно имеет значение прогностического фактора [171].

Таким образом, предложенные в настоящее время онкомаркеры для диагностики меланомы кожи не обладают достаточной диагностической ценностью, необходимой для выявления меланомы кожи. Включение исследования сыворотки крови на такие онкомаркеры как белки S100 и sCD44std в диагностический алгоритм в клинически подозрительных на меланому случаях не является информативным с позиции подтверждения диагноза МК, финансово затратным, а направление пациентов на данный вид обследования на этапе первичной диагностики нецелесообразно.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблема предопухолевой и злокачественной патологии кожи является одним из приоритетных направлений для научных исследований и практического здравоохранения, что обусловлено повсеместным ростом показателей заболеваемости, в том числе прогредиентным ростом заболеваемости населения Российской Федерации меланомой и раком кожи. Высокая медико-социальная значимость проблемы ранней диагностики ЗНО кожи обусловлена сохраняющимся вопросом несвоевременности постановки диагноза меланомы кожи, несмотря на то, что МК относится к опухолям визуальной локализации [13].

Меланома кожи остается одной из наиболее актуальных проблем в современной дерматоонкологии, поскольку именно эта опухоль имеет агрессивное течение и является основной причиной смертности больных с ЗНО кожи. Своевременная ранняя диагностика меланомы и адекватное ее лечение позволяет добиться стойкого излечения у 90% больных. Более трети больных по данным литературы обращаются к врачам на поздних стадиях заболевания [55].

Продолжающийся рост числа больных с онкологическими заболеваниями, в том числе МК, трудности постановки диагноза на ранних этапах заболевания, снижение качества жизни больных, высокие показатели смертности — все это определяет необходимость дальнейших исследований, направленных на поиск, совершенствование и внедрение в практику новых методов диагностики меланоцитарных новообразований кожи. Клинические наблюдения подтвердили благоприятное влияние раннего выявления МК и, соответственно, проведение своевременного и адекватного лечения на показатели смертности от этого заболевания.

Улучшение состояния диагностики меланомы кожи возможно с внедрением новых неинвазивных методов для ранней и дифференциальной диагностики в программу обследования пациентов с подозрением на МК.

Современные неинвазивные методы диагностики опухолей кожи, такие как спектрофотометрический интрадермальный анализ и конфокальная микроскопия,

являются ценными дополнительными инструментами для изучения поверхностных слоев кожи. СИАскопия и КЛСМ в сочетании с клинической визуальной оценкой и стандартной дерматоскопией могут значительно улучшить эффективность диагностики меланоцитарных новообразований кожи.

Учитывая вышеизложенное, цель настоящего исследования состояла в разработке диагностического алгоритма обследования пациентов с меланоцитарными новообразованиями кожи в случаях сложной дифференциальной диагностики с использованием современных неинвазивных методов.

Проведен комплексный анализ эпидемиологической ситуации по меланому в Российской Федерации, включая Уральский федеральный округ за 2006–2016 годы. Географические и региональные особенности оказывают значительное влияние на показатели заболеваемости меланомой кожи. Комплексная оценка эпидемиологических показателей по меланому кожи и их мониторинг являются базовым материалом для разработки региональных и общегосударственных программ по снижению онкозаболеваемости [40; 22; 146; 84].

Проведенное сравнительное аналитическое эпидемиологическое исследование по изучению современной онкоэпидемиологической ситуации по меланому кожи показало, что динамика показателей заболеваемости за период 2006-2016 гг. характеризуется прогредиентным ростом грубых показателей заболеваемости населения Российской Федерации меланомой (прирост 36,94%). Среднегодовой темп прироста грубого показателя заболеваемости меланомой за период 2006–2016 гг. составил 3,07% и является одним из самых высоких среди других локализаций ЗНО, уступая лишь раку кожи (3,54%) и опухолям головного мозга и другим органам ЦНС (3,38%), значительно превышая среднегодовой показатель прироста заболеваемости всеми ЗНО (1,94%).

Более высокий среднегодовой темп и общий прирост заболеваемости МК регистрируется у мужского населения РФ 3,54% и 44,03%, против 2,8% и 33,04% у женщин соответственно.

Показатель общего прироста стандартизованных показателей заболеваемости МК населения РФ за период 2006-2016 гг. меланомой (22,83%) также значительно превышает показатель общего прироста (10,03%) по всей онкологической заболеваемости, а среднегодовой темп прироста заболеваемости меланомой (2,03%) в 2 раза превышает аналогичный показатель по общей онкологической заболеваемости (0,93%).

Удельный вес меланомы среди ЗНО кожи составил 12,3%, среди всех впервые выявленных в 2016 г. онкологических заболеваний населения России возрос до 1,74% (+8,8% относительно 2015 г.). Распространенность меланомы в Российской Федерации (численность контингента больных на 100 тыс. населения) в 2006–2016 гг. варьировала в пределах 39,7 (2006 г.) до 59,3 (2016 г.) и за анализируемый период возросла на 49,4%. Индекс накопления контингента больных меланомой увеличился с 8,0 до 9,0 (+12,5%).

В гендерной структуре впервые заболевших меланомой в 2016 г. в РФ преобладали женщины — 61,01%, доля мужчин — 38,99%. Анализ гендерных особенностей заболеваемости меланомой кожи показал, что уровень заболеваемости женщин в России в грубых показателях составляет 8,10 на 100 тыс. женского населения, стандартизованный — 4,70; мужчин, соответственно, 6,00 и 4,30 случаев на 100 тыс. мужского населения.

Средний возраст больных меланомой в 2016 г. (61 год), значительно (на 8-9 лет) меньше среднего возраста больных другими ЗНО кожи (69,5 лет) как у мужчин (60,5 лет), так и у женщин (61,4 года).

Анализ показателей заболеваемости МК в разных возрастных группах российской популяции показал, что наиболее высокие «грубые» показатели заболеваемости МК регистрируются в старших группах населения: 65 и старше (от 20,62 до 24,24 случаев на 100 тыс. населения).

Самый высокий грубый показатель заболеваемости мужчин меланомой - в возрасте 80–84 года 28,97 на 100 тыс. населения, женщин — в том же возрасте (22,52 на 100 тыс. женского населения).

Удельный вес всех больных до 30 лет (328 человек) составил 3,14%.

В 2016 году в Российской Федерации выявлено 12 случаев меланомы у детей в возрасте от 0 до 14 лет (7 — у девочек и 5 — у мальчиков). В возрасте 15-19 лет было выявлено 34 пациента, среди которых преобладали девушки (19 человек — 55,9%), доля юношей составила 44,1% (15 человек). Доля детей (0-17 лет) среди всех впервые выявленных больных МК составила 0,44% (46 случаев).

Грубый показатель смертности от меланомы в РФ в течение 2006-2016 годов находился в диапазоне 2,13–2,52 на 100 тыс. населения. Среднегодовой темп прироста «грубых» показателей смертности от меланомы кожи в России составил 1,50%, общий прирост за 2006-2016 гг. — 16,32%. Сравнительный анализ показал, что по всем ЗНО за этот же период общий прирост показателя смертности составил 0,0%, а среднегодовой темп прироста смертности от меланомы выше лишь по раку мозга (2,36%), поджелудочной железы (2,01%), печени (1,77%).

Средний возраст умерших от МК в 2016 г. (3701 человек) составил 63,9 лет (мужчин — 61,9, женщин — 65,6). Сравнительный анализ показал, что средний возраст умерших от других ЗНО кожи — 73,7 года, у мужчин — 69,7, женщин — 77,2 года, то есть средний возраст умерших от МК мужчин на 8 лет, а женщин — на 11,6 года меньше, чем умерших от других новообразований кожи (рака кожи).

Результаты анализа показателей, характеризующих состояние организации выявления больных меланомой кожи, показали, что активное выявление больных МК в РФ по-прежнему находится на неудовлетворительном уровне, составляя в 2016 году 25,8% (т.е. лишь каждый 4-ый пациент в РФ выявляется активно), несмотря на то, что меланома — опухоль визуальной локализации. Установлен неуклонный рост показателя активного выявления больных МК, который в период с 2006 по 2016 г. вырос с 9,5% до 25,8% (+171,6%).

Результаты сравнительного анализа удельного веса больных с ЗНО кожи, выявленных на различных стадиях опухолевого процесса в 2016 году, свидетельствуют о том, что в целом в РФ только третья часть больных меланомой кожи (32,8%) выявляется на начальной I стадии опухолевого процесса.

Среди Федеральных округов наибольший удельный вес больных МК, выявленных на I стадии, в Уральском ФО (37,6%), наименьший — в Северо-

Кавказском (22,9%). В 2016 г. в РФ каждый 5 больной меланомой (18,9%) был выявлен в запущенных (III-IV) стадиях опухолевого процесса.

В результате сравнительного анализа показателей за период с 2006 по 2016 год, установлено значительное снижение удельного веса больных МК, выявленных в запущенных стадиях (-40,6%). Самые высокие показатели запущенности по меланому кожи в Северо-Кавказском ФО (26,7%), самые низкие — в Уральском ФО (15,7%), однако они по-прежнему остаются на недопустимо высоком уровне (18,9%) для меланомы — опухоли наиболее доступной для визуального наблюдения любым специалистом и самоконтроля пациентами при наличии у них онкологической настороженности.

Удельный вес больных МК, умерших в течение первого года после установления диагноза, в 2016 году в РФ составил 10,5%. Показатели первогодичной летальности от меланомы кожи в России за период с 2006 по 2016 г. снизились с 14,2% до 10,5% (-26,01%).

Результаты анализа онкоэпидемиологической ситуации в Уральском ФО показали, что в 2016 г. зарегистрировано 6218 впервые выявленных больных со ЗНО кожи (C43; C44, 46.0), из них 747 — меланомой (12,01%).

Сравнительный анализ стандартизованных показателей (мировой стандарт) свидетельствует о том, что наиболее высокий показатель заболеваемости населения меланомой был зарегистрирован в Свердловской области (5,28 случаев на 100 тыс. населения) и превышал среднеокружной (4,08 на 100 тыс. населения) на 29,41%, среднероссийский (4,45) на 18,65%. Из 6 субъектов федерации Уральского ФО в 2016 году минимальный уровень заболеваемости населения меланомой был зарегистрирован в Ямало-Ненецком АО, где стандартизованный показатель составил 2,41 на 100 тыс. населения.

В гендерной структуре впервые заболевших меланомой в Уральском ФО также, как и в РФ, преобладали женщины (61,45%), удельный вес мужчин составил 38,55% (соотношение женщин и мужчин и 1,6: 1,0).

Результаты анализа показателей, характеризующих организацию своевременности выявления больных МК, показали, что в 2016 году Уральском

Федеральном округе наибольший удельный вес активно выявленных больных меланомой зарегистрирован в Свердловской области 31,8%, который в 1,3 раза превышает среднеокружной показатель (24,0%) и выше среднероссийского (25,8%).

В результате анализа статистических показателей, отражающих структуру впервые выявленных больных меланомой кожи в зависимости от стадии опухолевого процесса установлено, что среди 6 субъектов Федерации, входящих в состав Уральского ФО, наибольший удельный вес больных меланомой, выявляемых на I стадии — в Свердловской области (42,2%) и Курганской (42,2%). Самый низкий показатель удельного веса больных МК, выявленных в запущенных (III-IV) стадиях в 2016 г., был зарегистрирован в Уральском Федеральном округе (15,7%), что ниже среднего показателя по РФ (18,9%).

В Уральском ФО показатель первогодичной летальности в 2016 г. составил 9,7%, что достоверно не отличается от среднего по РФ (10,0%). Таким образом, продолжающийся рост заболеваемости МК и ее распространенности среди населения РФ, низкий удельный вес больных МК, выявленных на I стадии опухолевого процесса, недостаточный уровень активного выявления больных, высокие показатели запущенности, первогодичной летальности по меланому кожи, продолжающийся рост показателей смертности, свидетельствуют об актуальности проблемы меланомы кожи и необходимости совершенствования организационных технологий, направленных на раннее выявление больных, в том числе за счет внедрения новых неинвазивных методов диагностики.

Для изучения нозологической структуры заболеваемости злокачественными новообразованиями кожи проведен анализ обращаемости пациентов ($n=956$) в медицинскую организацию косметологического профиля. Удельный вес пациентов с новообразованиями кожи от всех обратившихся за исследуемый период составил 8,7 % ($n=83$), среди них в 3,6% ($n=3$) случаев заподозрен диагноз злокачественного новообразования кожи (2,4% — меланома кожи, 1,2% — базальноклеточная карцинома).

При изучении обращаемости пациентов в дерматовенерологическое отделение МБУ ЦГКБ № 1 Октябрьского района г. Екатеринбурга диагноз новообразований кожи поставлен 469 больным, что составило 3,74% от общего числа первичных обращений ($n=12524$). Из них в 2,13% ($n=10$) случаев установлен предварительный диагноз меланомы кожи, в 10,23% ($n=48$) — базальноклеточная карцинома. Все больные направлены на консультацию онколога для уточнения диагноза и решения вопроса о дальнейшей тактике ведения пациента.

С целью изучения эффективности клинического осмотра новообразований кожи с использованием стандартной дерматоскопии проведено клиническое и дерматоскопическое исследование 1030 новообразований кожи у 800 пациентов, последовательно обратившихся на прием к дерматовенерологу. Результаты анализа данных гистологического исследования ($n=441$) новообразований кожи показали совпадение с клинически установленным диагнозом в 355 случаях (80,5%), расхождение — в каждом 5 случае ($n=86$, 19,5%). Совпадение клинического дерматоскопического и гистологического диагнозов ($n=355$) выявлено в случаях доброкачественных новообразований кожи ($n=305$), диспластических невусов ($n=45$) и меланомы кожи ($n=6$). Из 86 случаев расхождения диагнозов установлено 24 (27,9%) случая гиподиагностики диспластических невусов и меланомы кожи, 34 (39,5%) случая гипердиагностики диспластических невусов и меланомы кожи.

Проанализированы причины расхождения клинического и дерматоскопического обследования с патоморфологическим диагнозом в случаях сложной дифференциальной диагностики новообразований кожи, к которым относятся больные с диспластическими невусами и наиболее часто встречающейся поверхностно-распространяющейся меланомой кожи, особенно на ранних (I-II) стадиях, а также с гипопигментированной и беспигментной меланомой кожи.

Основными причинами гиподиагностики меланомы кожи являются малый размер новообразования (70,8%), визуальная однородность цвета (25,0%), беспигментные или мало пигментированные новообразования (20,8%), визуально и дерматоскопически определяемые ровные и четкие контуры (12,5%). Основными причинами, которые приводят к гипердиагностике меланомы кожи, являются

неоднородность цвета (62,5%), размер новообразования более 10 мм (54,2%), неровные контуры и асимметричность очага (37,5%), а также наличие в новообразовании фрагментов темно-коричневого и черного цвета (33,3%).

Установлено, что для меланоцитарных невусов кожи чувствительность клинического осмотра с применением дерматоскопии (91,2%) на 45,0% выше, чем чувствительность диагностики меланомы кожи (46,2%). Но при этом определяется высокая (99,1%) специфичность клинической и дерматоскопической диагностики меланомы кожи, что свидетельствует о большой вероятности совпадения диагноза с данными патоморфологического исследования. Точность диагностики меланомы кожи составляет 97,5%, что на 9,1% выше, чем точность диагностики доброкачественных новообразований кожи (88,4%) с применением метода дерматоскопии. Показатель гиподиагностики 63,0 в случае меланомы кожи. Таким образом, при осмотре 63 больных с новообразованиями кожи в ситуациях сложной дифференциальной диагностики, дерматолог допускает один случай гиподиагностики меланомы кожи.

Результаты сравнительного анализа обращаемости пациентов с новообразованиями кожи в поликлинику ГБУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер» показал, что показатель гиподиагностики меланомы кожи составляет 74,3 больных. То есть в каждом 74 случае по результатам осмотра и дерматоскопии диагностирован меланоцитарный невус, а по результатам последующего гистологического исследования материала установлен диагноз меланомы кожи.

Анализ первичной медицинской документации больных с подозрением на МК показал отсутствие стандартизированно описанных данных дерматоскопического обследования, что исключает возможность сравнения предыдущих и последующих результатов дерматоскопии в процессе динамического наблюдения пациента разными специалистами. Для единообразия описания морфологических элементов и дерматоскопических структур разработан типовой протокол дерматоскопического исследования новообразования, подозрительного на меланому кожи, что позволяет врачам в ежедневной практике

стандартизовано оформлять результаты дерматоскопии в соответствии с унифицированным текстовым шаблоном, не затрачивая много времени на описание визуализируемых дерматоскопических структур, и сравнивать результаты дерматоскопии в динамике наблюдения пациента.

На основании результатов анализа собственных наблюдений и данных литературы структурированы сложные для дифференциальной диагностики меланомы кожи клинические ситуации, при которых рекомендуется дополнительное исследование другими неинвазивными методами — с помощью спектрофотометрического интрадермального анализа (СИАскопии) и конфокальной лазерной сканирующей микроскопии (КЛСМ).

В результате изучения диагностических возможностей спектрофотометрического интрадермального анализа для дифференциальной диагностики меланоцитарных новообразований кожи ($n=200$, среди которых 74 доброкачественных меланоцитарных невуса (37,0%), 62 диспластических (31,0%), 64 меланомы кожи (32,0%), 21,9% из них на ранних I-II стадиях, 75,0% на поздних стадиях и 2 беспигментные МК (3,1%) установлено, что СИАграф общего меланина имеет значение только для диагностики пигментированных форм меланомы кожи на поздних стадиях течения опухолевого процесса.

Патогномоничным признаком меланомы кожи независимо от стадии является появление красного цвета на СИАграфе дермального меланина, которое обнаруживается во всех случаях даже ранних меланом.

При анализе распределения гемоглобина на соответствующем СИАскане в 100% случаев меланомы кожи, в том числе ее ранних форм, установлено, что выявляется сразу два феномена — наличие бледных областей (участков гиповаскуляризации) и эритематозного ареола вокруг новообразования (участков гиперваскуляризации).

На основании полученных данных о референтных диагностических значениях СИАграфов распределения общего меланина, внутридермального меланина и гемоглобина разработан алгоритм дифференциальной диагностики

меланоцитарных новообразований кожи методом спектрофотометрического интрадермального анализа (патент РФ № 95140).

Изучение эффективности применения СИАскопии в зависимости от опыта врача дерматовенеролога и анализа показателей диагностической точности, чувствительности и специфичности оценки СИАграфических изображений меланоцитарных новообразований кожи ($n=800$) у пациентов, без возможности клинического осмотра, показали, что чувствительность диагностики меланомы кожи менее опытным dermatologом (со стажем менее 3 лет) составляет 71,8%, что достоверно меньше ($p<0,001$) чем у dermatologа с большим стажем работы (более 5 лет, 95,2%). Достоверных различий показателя специфичности диагностики меланомы кожи методом СИАскопии между опытным и менее опытным dermatologами не выявлено. Показатель специфичности свидетельствует о том, что гиподиагностика меланомы кожи при визуальной оценке только СИАсканов более характерна, чем гипердиагностика для всех dermatologов с любым клиническим опытом работы. За счет низкого показателя чувствительности, установлено достоверное различие ($p<0,001$) диагностической точности анализа СИАсканов опытным и неопытным dermatologами для меланомы кожи, которая составила 95,4% и 85,1% соответственно.

При расчете средних показателей (для всей группы dermatologов без дифференциации по клиническому опыту работы) только при визуальной оценке СИАсканов меланоцитарных новообразований кожи диагностическая точность, чувствительность и специфичность диагностики меланомы кожи методом СИАскопии составили 90,2%, 83,5% и 93,4% соответственно.

С учетом серьезности прогноза заболевания меланомой для пациента и для улучшения показателей диагностической точности, разработана оптико-электронная система колориметрического анализа (ОЭСКА) СИАскопических изображений меланоцитарных новообразований кожи. Для анализа изображений и выделения площадей участков разного цвета использовали графический редактор, который поддерживает 16-битное цветовое пространство, т.е. может распознавать 216 цветов. Это предполагает возможность большей диагностической точности при

распознавании новообразований очень малого размера, а также слабо пигментированных меланом. Колориметрический анализ включал несколько последовательных этапов.

На I этапе в программе Adobe Photoshop CS5 производилось построение цветового распределения СИАскана в режиме дерматоскопического изображения, выделялся средний тон (Medium tone). В последующий анализ включалась вся зона, цифровые значения цвета которой ниже (темнее) среднего тона. На следующем этапе в этой зоне выделялось цифровое значение цвета, который имеет наиболее частую встречаемость, данный цвет принимали за среднее (Mean). За площадь новообразования принимали все зоны, которые оказались по цвету темнее среднего тона, а также зону, соответствовавшую одному стандартному отклонению в область более светлого оттенка от среднего. Такой способ позволял наиболее точно выделить пигментное новообразование на СИАскане. Выделенная вышеописанным способом на дерматоскопическом изображении площадь новообразования автоматически переносилась на СИАсканы общего меланина, дермального меланина и распределения гемоглобина, по которым осуществлялась дифференциальная диагностика меланомы кожи от доброкачественных меланоцитарных новообразований.

На II этапе проводилось измерение максимального диаметра новообразования.

На III этапе на СИАскане распределения общего меланина определяли наличие областей, близких к черному цвету (при проведении цифрового анализа данные цвета имеют шестнадцатеричные цифровые коды от 000000 до 0a0a0a).

На следующем этапе на СИАскана дермального меланина, все пиксели выделенного новообразования распределялись по цветовым диапазонам от зеленого до черного.

На V этапе в режиме распределения гемоглобина качественным методом проверялось наличие резкого градиента между красным и белым цветом. Клиническое значение такого градиента заключается в обилии капилляров в потенциально опасных зонах новообразования. Наличие эритематозного ареола

является обязательным признаком меланомы кожи, что было нами установлено на предыдущих этапах исследования.

На VI этапе на СИАскане коллагена качественным методом определялось наличие признака «коллагеновых дыр» (темных пятен на более светлом фоне новообразования), что морфологически свидетельствует о прорастании опухоли в более глубокие слои дермы в области новообразования, и является дополнительным признаком злокачественности.

Собственная система ОЭСКА предусматривает автоматизированный анализ изображений на СИАсканах, после проведенного анализа рассчитывалась сумма баллов по балльной системе J Powell et al. (2002), в отличие от оригинальной балльной системы оценки, где все показатели определялись только визуально.

Собственные результаты сравнивались с данными оригинальной балльной системы оценки СИАскопических изображений, авторами которой показано, что наибольший показатель диагностической точности при дифференциальной диагностике меланомы кожи достигается при определении границы в 120 баллов, как критерия злокачественности.

Результаты исследования меланоцитарных новообразований кожи с использованием ОЭСКА показали, что для новообразований с суммой баллов 120 и выше ($n=61$) диагноз меланомы кожи был подтвержден в 100% случаев данными гистологического исследования. То есть меланоцитарные новообразование кожи с рассчитанной суммой баллов 120 и более следует расценивать как меланому кожи. Однако, в 3-х (из 64) случаев МК сумма баллов была в диапазоне от 110 до 120, что обусловлено малым диаметром новообразований. Для меланоцитарного новообразования с суммой баллов меньше 80 диагноз меланомы кожи является маловероятным, в нашем исследовании в 100% случаев при гистологическом исследовании поставлен диагноз доброкачественного меланоцитарного невуса кожи. В большинстве случаев (75,8%) при диспластических невусах регистрировалось число баллов от 80 до 120, однако в ряде случаев (14,5%) число баллов превышало 120, что было обусловлено наличием эритематозного ареола вокруг новообразования. Пациенты с новообразованиями, набравшими от 80 до 120

баллов, могут быть направлены на эксцизионную биопсию подозрительных на диспластические невусы и меланому кожи новообразований. В данном случае необходима комбинированная система оценки СИАскопических имиджей меланоцитарных новообразований кожи, сочетающая в себе визуальный осмотр СИАсканов с методом ОЭСКА.

При оценке чувствительности, специфичности и диагностической точности оптико-электронного колориметрического анализа СИАсканов установлено, что для дифференциации меланомы кожи на поздних стадиях (III-IV) от доброкачественных меланоцитарных невусов данные показатели составляли 95,83%, 83,09% и 86,41% соответственно.

В случае ранней диагностики меланом кожи I-II стадии с использованием метода оптико-электронного колориметрического анализа СИА-сканов соответствующие показатели также оказались достаточно высокими и составили 92,86%, 75,74 и 77,33% соответственно.

В целом, чувствительность выявления меланомы кожи, независимо от стадии течения опухолевого процесса, основанные на оптико-электронной системе колориметрического анализа СИА-сканов без субъективного вмешательства, составила 92,19%, а специфичность — 81,62%. Показатель чувствительности 84,1 оказался меньшим, чем в случае диагностики меланомы кожи на поздних стадиях. Это связано с тем, что в исследование были включены две беспигментные меланомы, которые представляют собой случаи сложной дифференциальной диагностики при использовании только метода СИАскопии.

При применении автоматизированной оптико-электронной системы колориметрического анализа СИАсканов эффективность диагностики оказалась выше, чем при оценке только СИАскопических изображений меланоцитарных новообразований без клинического осмотра больного при применении бальной системы по J. Powell (чувствительность — 85,9%, специфичность — 76,5%, диагностическая точность — 78,6%).

Разработанный метод ОЭСКА СИАсканов без субъективного вмешательства исследователя имеет несомненные достоинства в виде более высокой

чувствительности, специфичности и диагностической точности, особенно при ранних стадиях меланомы кожи. Данный анализ может проводиться любым специалистом, так как представляет собой цифровой анализ изображения, не требующий специального образования.

В наиболее сложных случаях дифференциальной диагностики для улучшения показателей эффективности диагностики необходима комбинированная система оценки СИАскопических имиджей меланоцитарных новообразований кожи, сочетающая в себе визуальный осмотр СИАсканов с методом ОЭСКА.

В результате исследования установлено, что для диагностики меланомы кожи с возможностью визуальной оценки только компьютерных имиджей СИАскопических изображений новообразований кожи dermatологами независимо от их клинического опыта работы, диагностическая точность составила 90,2%, при чувствительности и специфичности метода 83,5% и 93,4% соответственно. При использовании метода комбинированной системы оценки СИАскопических имиджей меланоцитарных новообразований кожи, сочетающей визуальный осмотр СИАсканов с автоматизированной оценкой ОЭСКА, чувствительность, специфичность и диагностическая точность составили 98,4%, 98,5% и 98,5% соответственно.

Таким образом, показатели чувствительности, специфичности и диагностической точности выше при применении комбинированной системы диагностики МК, сочетающей в себе визуальный анализ СИАсканов с ОЭСКА СИАскопических изображений, чем при изолированном применении каждого из этих методов, что свидетельствует о большей диагностической значимости комбинации методов.

В случаях сложной дифференциальной диагностики поверхностная дерматоскопия и спектрофотометрический интрадермальный анализ меланоцитарных новообразований кожи не всегда позволяют поставить точный диагноз, что особенно важно в случаях подозрительных на меланому кожи.

Для определения диагностической ценности неинвазивного метода конфокальной лазерной сканирующей микроскопии для диагностики меланомы кожи были использованы основные и дополнительные критерии, предложенные зарубежными авторами [176; 195; 107]. К основным критериям злокачественности относили клеточную атипию в области дермо-эпидермального соединения (первый критерий) и нарушение сосочковой архитектуры базального слоя (второй критерий).

У всех пациентов с подозрением на МК, у которых при КЛСМ были выявлены один (20%) или одновременно 2 (в 80% случаев) основных критерия диагноз был подтвержден последующим патоморфологическим заключением после хирургической эксцизии новообразования.

Таким образом, выявление хотя бы одного из основных критериев достоверно свидетельствует о меланоме кожи. Наличие основных критериев диагностики меланомы кожи не зависит от выраженности пигментации новообразования. При клинически беспигментных меланомах кожи также регистрируются основные критерии диагностики.

Помимо основных критериев, определялось присутствие и частота встречаемости четырех дополнительных критериев: наличие круглых педжетоидных клеток (первый дополнительный критерий), инфильтрация педжетоидными клетками (второй дополнительный критерий), скопления клеток с гранулированной цитоплазмой без визуализируемых ядер в виде «мозговидных» структур (третий дополнительный критерий), клетки, содержащие видимые на КМ ядра, в верхних слоях дермы (четвертый дополнительный критерий).

Результаты исследования показали, что каждый изолированно взятый дополнительный критерий не обладает абсолютной диагностической значимостью, так как с той или иной частотой может встречаться не только при меланоме кожи, но и при диспластических невусах. Однако круглые педжетоидные клетки (первый критерий) и инфильтрация педжетоидными клетками (второй критерий) обнаруживался при меланоме кожи достоверно чаще (соответственно в 100,0% и

70,0% случаев), чем при диспластических невусах (соответственно в 37,5% и 12,5%).

Третий дополнительный критерий («мозговидные» структуры) в нашем исследовании был выявлен только при меланоме кожи, но его недостаточно высокая частота выявления в 40,0% случаев не позволяет расценивать этот дополнительный признак в качестве монопризнака меланомы. Обнаружение клеток, содержащих ядра, в верхних слоях дермы также не может являться самостоятельным надежным диагностическим признаком для дифференциации меланомы, так как регистрируется лишь в каждом втором случае меланомы кожи и выявляется в каждом четвертом случае диспластического невуса.

Результаты проведенного анализа общего числа дополнительных критериев при меланоме кожи и диспластических невусах показали, что полное отсутствие дополнительных критериев является характерным исключительно для диспластических невусов. Наличие в общей сложности трех или четырех дополнительных критериев типично для меланом. При выявлении одного или двух дополнительных критериев сделать однозначный вывод о диагнозе невозможно. Для установки точного диагноза потребуется анализ комбинации критериев или диагностическая хирургическая эксцизия новообразования.

В случаях беспигментных меланом по данным конфокальной лазерной микроскопии также выявлено наличие двух основных критериев диагностики меланомы кожи (клеточной атипии в месте дермо-эпидермального соединения и нарушение сосочковой архитектуры базального слоя) и одного дополнительного (присутствие круглых педжетоидных клеток). В одном случае беспигментной меланомы отмечено наличие «мозговидных» структур.

Проведенный анализ частоты встречаемости других, реже описываемых в литературе, так называемых «малых» критериев показал, что для диагностики меланомы кожи имеют значение выраженные нарушения архитектоники эпидермиса, такие как утрата ячеистой структуры эпидермиса и беспорядочное расположение кератиноцитов (первый критерий), нерегулярная сетчатая или неспецифическая структура дермо-эпидермального соединения (второй критерий)

и усиление неоангиогенеза (четвертый критерий), которые встречаются соответственно в 90%, 70% и 60% случаев. Наличие листовидных структур (третий «малый» критерий) при меланоме кожи встречается редко, лишь в каждом пятом случае.

В случаях беспигментной меланомы кожи выявлялась утрата ячеистой структуры эпидермиса и неспецифическая структура дермо-эпидермального соединения.

Результаты анализа частоты встречаемости «малых» критериев показали, что в каждом втором случае диспластических невусов регистрировалось полное их отсутствие. Для меланомы кожи более диагностически значимым является наличие трех или четырех критериев одновременно.

Для изучения ценности КЛСМ для дифференциальной диагностики меланоцитарных новообразований кожи определялись следующие конфокально-микроскопические признаки, описанные как «типичные» [175] для диспластических невусов: асимметричность структуры новообразования с плохо очерченными границами, одновременно участки кольцевидной и сетчатой структуры дермо-эпидермального соединения (первый признак), нерегулярные гнездные скопления клеток (второй признак), короткие промежутки между гнездными скоплениями клеток (третий признак), единичные атипичные клетки (четвертый признак).

При проведении сравнительного анализа частоты встречаемости признаков диспластических невусов установлено, что ориентация только на признаки диспластических невусов, не учитывая критерии диагностики МК, является крайне ненадежным (недостоверным) для дифференциальной диагностики диспластических невусов и меланомы кожи. При МК 1 и 2 признак, характерный для диспластических невусов, регистрировался в каждом пятом случае, 4 — в каждом третьем, 3 признак регистрировался только в одном случае из десяти. При меланомах также может быть обнаружено различное число признаков, характерных для диспластических невусов.

Таким образом, результаты исследования по определению эффективности дифференциальной диагностики меланомы кожи, в том числе беспигментных форм, с помощью лазерной конфокальной микроскопии, показали, что дифференциальная диагностика меланомы кожи возможна исключительно по наличию одного или двух основных критериев злокачественности (клеточной атипии в месте дермо-эпидермального соединения и нарушению сосочковой архитектуры базального слоя). В нашем исследовании в 100% случаев меланом выявлено наличие хотя бы одного из основных критериев меланомы. При диспластических невусах ни один из этих критериев не выявлен.

Из 18 случаев новообразований кожи, подозрительных на МК, по результатам конфокальной микроскопии у 10 пациентов была диагностирована меланома кожи различной локализации, в том числе две беспигментные, которые в дальнейшем были подтверждены патоморфологическим исследованием материала, полученного после хирургической эксцизии новообразования. В 8 случаях по результатам конфокальной микроскопии поставлен диагноз диспластический невус, что во всех случаях подтверждено последующим гистологическим исследованием материала. В случаях сложной дифференциальной диагностики меланомы кожи на этой выборке пациентов, чувствительность и специфичность метода конфокальной микроскопии для меланомы кожи составили 100%, что позволяет расценивать метод как ценный дополнительный инструмент для неинвазивной диагностики меланомы кожи. Включение КЛСМ в диагностический алгоритм в сложных случаях дифференциальной диагностики подозрительных на меланому кожи меланоцитарных новообразований является обоснованным, так как повышает точность диагностики меланомы кожи, в том числе ее беспигментных форм.

Для изучения целесообразности определения онкомаркеров для ранней диагностики меланомы кожи проведено исследование сыворотки крови на белки S100 и sCD44std у 24 пациентов с подозрением на меланому кожи. Критериями включения в этот этап были случаи сложной дифференциальной диагностики, информированное согласие пациентов на проведение данного исследования и

последующего хирургического удаления новообразований с гистологической верификацией диагноза. Выборку составили больные, у 6 из которых диагностирована меланома кожи на I-II стадиях, а также 18 больных с диспластическими невусами кожи, подозрительными на МК. Минимальное и максимальное значение белка S100 для пациентов с меланомой кожи составили 36,6 и 135,6 нг/мл соответственно, с медианой — 56,5 нг/мл, для пациентов с диспластическими невусами эти показатели равны 17,3 и 93,7 нг/мл соответственно, с медианой — 42,7 нг/мл.

Минимальное и максимальное значения белка sCD44std для пациентов с меланомой кожи составили 137,3 и 631,8 нг/мл соответственно, с медианой — 298,5 нг/мл. Для пациентов с диспластическими невусами эти показатели равны 167,8 и 856,6 нг/мл соответственно, а медиана 300,2 нг/мл.

Полученные результаты были проанализированы по критериям, приведенным в исследованиях [68; 71]. Авторы предлагают считать, что уровни белка sCD44std в диапазоне от 251 до 925 нг/мл и белка S100 менее 85 нг/мл соответствуют доброкачественным новообразованиям. Соответственно, в случае, если уровни этих белков у пациента выходили за пределы данных диапазонов, ставился диагноз меланомы кожи. При оценке чувствительности, специфичности и диагностической точности исследования сыворотки крови на белки S100 и sCD44std установлено, что для дифференциальной диагностики меланомы от диспластических невусов данные показатели составляли 16,7%, 88,89% и 70,83% соответственно.

ROC-анализ проводится с целью изучения эффективности метода как метода дифференциальной диагностики. При ROC-анализе диагностической ценности белка s100 как онкомаркера для выявления меланомы, AUC (area under curve — площадь под кривой) составила 0,51, для белка sCD44std — 0,48. Показатель AUC свидетельствует об эффективности метода. У идеального метода диагностики этот показатель равен 1, показатели AUC равные 0,51 и 0,48 подтвердили, что метод исследования сыворотки крови на белки S100 и sCD44std для дифференциальной

диагностики меланомы кожи и диспластическихnevусов не является диагностически ценным.

Мы сравнили наши результаты с данными других авторов [137; 203; 232]. В образцах сыворотки и плазмы практически здоровых людей (мужчин и женщин) уровень sCD44std находится в диапазоне от 251 до 925 нг/мл и в среднем составил 443 ± 125 нг/мл. Важным является тот факт, что верхняя граница полученного диапазона “нормы” значительно больше стандартного отклонения, что позволяет предположить, что данное значение является скорее исключением, нежели подчиненным нормальному распределению.

В целом другими авторами [149; 193] признается, что специфичность данных онкомаркеров невелика, поскольку они могут вырабатываться в организме человека не только при наличии меланомы, но и в связи со ЗНО других локализаций. Усиленная экспрессия CD44 происходит при глиомах, колоректальной карциноме, adenокарциноме желудка, при некоторых агрессивных неходжкинских лимфомах и других злокачественных заболеваниях.

Таким образом, включение исследования сыворотки крови на такие онкомаркеры как белки S100 и sCD44std в диагностический алгоритм в клинически подозрительных на меланому случаях не является информативным с позиции подтверждения диагноза МК, финансово затратным, а направление пациентов на данный вид обследования на этапе первичной диагностики нецелесообразно.

Вышеизложенное свидетельствует о необходимости разработки новых организационных технологий, направленных на ранее выявление больных МК и использования на этапе дифференциальной диагностики современных неинвазивных методов (спектрофотометрический интрапермальный анализ и конфокальная лазерная сканирующая микроскопия новообразований кожи), которые, как показали результаты нашего исследования, достоверно повышают точность диагностики меланомы кожи.

Комплексный алгоритм организации поэтапного обследования пациентов с подозрением на меланому кожи в сложных диагностических случаях с использованием неинвазивных методов диагностики включает в себя на начальном

этапе визуальный осмотр новообразования и всего кожного покрова с применением метода стандартной дерматоскопии для выявления клинических симптомов и дерматоскопических признаков меланомы кожи. Визуальный клинический осмотр и дерматоскопическое исследование являются в настоящее время основными скрининговыми методами для дифференциальной диагностики новообразований кожи.

Учитывая полученные в ходе исследования данные по увеличению точности диагностики меланоцитарных новообразований кожи при применении неинвазивных методов исследования спектрофотометрического интрадермального анализа и конфокальной лазерной сканирующей микроскопии, рекомендуется при наличии сомнений в установке предварительного диагноза (несовпадении клинических проявлений и дерматоскопических признаков) после первого скринингового этапа диагностического маршрута проведение СИАскопии и/или КЛСМ.

В случае выявления установленных СИАскопических и конфокально-микроскопических критериев МК, пациенты направляются к онкологу для хирургической эксцизии новообразования с последующим послеоперационным патоморфологическим исследованием материала и установления окончательного диагноза. В других клинических ситуациях пациенты наблюдаются у дерматовенеролога с периодическим дерматоскопическим контролем за меланоцитарным новообразованием кожи.

В заключение, обобщая изложенный материал, еще раз следует указать на важность внедрения в практическую деятельность программы организации поэтапного дополнительного обследования пациентов с подозрением на МК в случаях сложной дифференциальной диагностики с использованием СИАскопии и конфокальной микроскопии, что позволяет значительно увеличить точность диагностики МК, даже ее беспигментных форм, снизить частоту случаев гиподиагностики и гипердиагностики, необоснованных биопсий и оперативных вмешательств, особенно в эстетически значимых локализациях новообразований. Это расширяет диапазон диагностических и прогностических возможностей,

помогает лечащему врачу в комплексе с клинико-анамнестическими и дерматоскопическими данными поставить наиболее точный и достоверный диагноз, способствует выявлению МК на ранних стадиях развития опухолевого процесса, как следствие — улучшению результатов лечения и прогноза этого заболевания, сохранению трудоспособности пациентов, снижению их первогодичной летальности.

ВЫВОДЫ

1. Современное состояние заболеваемости меланомой кожи в Российской Федерации, характеризуется прогредиентным ростом заболеваемости и распространенности меланомы, возросших за период 2006–2016 гг. на 17,96% и 49,4% соответственно, высоким показателем среднегодового темпа прироста заболеваемости (3,07%), превышающим аналогичный показатель по всей онкологической заболеваемости, ростом индекса накопления контингента больных меланомой (+12,5%), увеличением смертности от меланомы кожи на 16,3%.

2. Состояние организации раннего выявления больных меланомой за период с 2006 по 2016 год в РФ характеризуется низким удельным весом больных, выявленных на I стадии опухолевого процесса (32,8%), постепенным снижением показателя запущенности по меланоме кожи (-40,6%), однако, по-прежнему, остающемся на недопустимо высоком уровне (18,9%) для опухолей визуальных локализаций, что сохраняет показатель первогодичной летальности больных на высоком уровне (10,5%) с вариабельностью показателя среди всех федеральных округов РФ от 9,0% до 14,7%, при этом показатель активного выявления больных меланомой кожи составляет лишь 25,8%.

3. Удельный вес пациентов с новообразованиями кожи от всех обратившихся на специализированный дерматологический и косметологический амбулаторный прием составляет 8,7 %, из них злокачественными новообразованиями кожи — 3,6% случаев обращений (2,4% — меланомой кожи, 1,2% — базальноклеточной карциномой кожи). Частота расхождения клинического диагноза при проведении клинического осмотра и стандартной дерматоскопии и последующего патоморфологического заключения составляет 19,5%, из которых 27,9% случаев гиподиагностики и 39,5% случаев гипердиагностики диспластических невусов и меланомы кожи. Основными причинами гиподиагностики меланомы кожи являются малый размер новообразования (70,8%), визуальная однородность цвета (25,0%), беспигментные или мало-

пигментированные новообразования (20,8%), визуально и дерматоскопически определяемые ровные и четкие контуры (12,5%).

4. При определении спектра референтных диагностических значений СИАграфических изображений меланоцитарных новообразований установлено, что патогномоничным признаком меланомы кожи, в том числе ранней, является появление красного цвета на СИАграфе дермального меланина. При анализе распределения гемоглобина на соответствующем СИАскане в 100% случаев меланомы кожи, даже при ранних стадиях и беспигментных формах, выявлено наличие сразу двух феноменов — бледных областей и эритематозного ареола вокруг новообразования. Для диагностики пигментированных форм меланомы кожи СИАграф общего меланина имеет значение только на поздних стадиях течения опухолевого процесса.

Метод автоматизированного оптико-электронного колориметрического анализа СИАсканов в комбинации с их визуальной оценкой обладает более высокой чувствительностью (98,4%), специфичностью (98,5%) и диагностической точностью (98,5%) даже при ранних стадиях меланомы кожи.

5. Дифференциальная диагностика меланомы кожи в сложных диагностических случаях, в том числе ее беспигментных форм, с использованием неинвазивного метода конфокальной лазерной микроскопии возможна только на основании выявления одного или двух основных критериев злокачественности: клеточной атипии в области дермо-эпидермального соединения и нарушения сосочковой архитектуры базального слоя. Использование для диагностики меланомы кожи дополнительных и малых критериев целесообразно только при наличии одного или двух основных критериев, так как они встречаются не только при меланоме кожи, но и при диспластических невусах. Чувствительность, специфичность и диагностическая точность метода конфокальной лазерной микроскопии для дифференциальной диагностики меланомы кожи составляет 100%.

6. ROC-анализ диагностической ценности определения белка S100 и sCD44std в сыворотке крови больных в случаях сложной дифференциальной диагностики меланоцитарных новообразований кожи показал, что включение исследования этих онкомаркеров в диагностический алгоритм при подозрении на меланому кожи не является целесообразным, так как имеет низкую чувствительность, специфичность и диагностическую точность.

7. Алгоритм организации дополнительного обследования пациентов с подозрением на меланому кожи в сложных диагностических случаях наряду с визуальным клиническим осмотром и стандартной дерматоскопией целесообразно дополнить другими неинвазивными методами, обладающими лучшими показателями эффективности диагностики — спектрофотометрическим интрадермальным анализом и конфокальной лазерной сканирующей микроскопией.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

При обследовании пациентов с пигментированными новообразованиями кожи в клинически сложных случаях для дифференциальной диагностики меланомы, а также при несоответствии клинической картины новообразования и результатов стандартной дерматоскопии, рекомендовано проведение дополнительного обследования пациентов современными неинвазивными методами (спектрофотометрического интрадермального анализа и конфокальной лазерной сканирующей микроскопии).

При оценке результатов СИА-скопии для подтверждения подозрения на меланому кожи следует ориентироваться на референтные диагностические критерии, выявляемые в 100% случаев при последующей гистологической верификации: появление красного цвета на СИАграфе дермального меланина и одновременным выявлением двух феноменов на СИА-графе гемоглобина (бледных областей и эритематозного ареола вокруг новообразования) даже при ранней и беспигментной меланоме.

При анализе результатов обследования пациентов методом конфокальной микроскопии для подтверждения предварительного диагноза меланомы кожи следует ориентироваться только на наличие одного или одновременно двух основных критериев злокачественности: клеточной атипии в области дермоэпидермального соединения и нарушения сосочковой архитектуры базального слоя.

В ежедневной клинической практике результаты стандартного дерматоскопического исследования новообразования кожи рекомендуется оформлять в формате стандартизованного протокола с использованием терминологии, общепринятой в мировой практике, что экономит время специалиста на описание визуализируемых дерматоскопических структур и даёт возможность сравнения результатов дерматоскопии в динамике наблюдения пациента.

Организация дополнительного обследования пациентов с подозрением на меланому кожи с использованием комплекса современных неинвазивных методов позволит значительно увеличить эффективность диагностики: снизить число случаев гиподиагностики, повысить возможность выявления больных на ранних стадиях опухолевого процесса, снизить число случаев гипердиагностики, что позволит избежать необоснованных хирургических вмешательств.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АО	автономный округ
БК	базальноклеточная карцинома
ВАК	Высшая аттестационная комиссия
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГБУ	государственное бюджетное учреждение
ДИ	доверительный интервал
ДН	диспластический невус
ЗНО	злокачественные новообразования
ЗНОК	злокачественные новообразования кожи
КЛСМ	конфокальная лазерная сканирующая микроскопия
МК	меланома кожи
МКБ	международная классификация болезней
МН	меланоцитарный невус
НОК	новообразования кожи
ОЭСКА	оптико-электронная система колориметрического анализа
РФ	Российская Федерация
СИА	спектрофотометрический интрадермальный анализ
УрФО	Уральский федеральный округ
AUC	площадь под кривой (area under curve)
EADO	Европейская ассоциация дерматоонкологии (European Association of Dermato-Oncology)
EADV	Европейская академия дерматологии и венерологии (European Academy of Dermatology and Venereology)
FAMM	Familial Atypic Mole Melanoma Syndrome
ROC	receiver operating characteristic
WHOMP	the World Health Organization Melanoma Program

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аксель, Е. М. Состояние онкологической помощи населению России и стран СНГ в 2005 г. / Е. М. Аксель // Вестник РОНЦ им. Н.П. Блохина РАМН. — 2007. — Т. 18, № 2. — С. 11—44.
2. Ахматова, А. М. К проблеме ранней диагностики меланомы кожи / А. М. Ахматова, Н. Н. Потекаев, И. В. Решетов и др. // Клиническая дерматология и венерология. — 2011. — № 2. — С. 4—6.
3. Бакстон, П. К. Дерматология / П. К. Бакстон. — М.: Бином, 2006.
4. Богуш, П. Г. Дерматоонкологическая помощь населению: актуальные задачи / П. Г. Богуш, И. Г. Богуш, Г. Д. Селисский, М. Г. Умеренков // Вестник дерматологии и венерологии. — 2003. — № 6. — С. 7—9.
5. Боулинг, Д. Диагностическая дерматоскопия. Иллюстрированное руководство / пер. с англ. под ред. А. А. Кубановой. — М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2013. — 160 с.
6. Вольф, К. Дерматология Фицпатрика в клинической практике / К. Вольф, Л. А. Голдсмит, С. И. Кац. — М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012. — Т 2. — 1260 с.
7. Галил-Оглы, Г. А. Дерматоонкология / Г. А. Галил-Оглы, В. А. Молочков, Ю. В. Сергеев. — М.: Медицина для всех, 2005. — 872 с.
8. Гафтон, Г. И. Меланома кожи: клинико-морфологический анализ состояния диагностики / Г. И. Гафтон, Ю. В. Семилетова, В. В. Анисимов и др. // Вопросы онкологии. — 2012. — Т 58, № 2. — С. 286—288.
9. Гельфонд, М. Л. Дифференциальная диагностика опухолей кожи в практике дерматологов и косметологов / М. Л. Гельфонд // Практическая онкология. — 2012. — Т. 13, № 2. — С. 69—79.
10. Гилязутдинов, И. А. Злокачественные опухоли мягких тканей и меланома кожи / И. А. Гилязутдинов, Р. Ш. Хасанов, И. Р. Сафин. — М.: Практическая медицина, 2010. — 204 с.

11. Давыдов, М. И. Смертность населения России и стран СНГ от злокачественных новообразований в 2008 г. / М. И. Давыдов, Е. М. Аксель // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. — 2010. — Т. 21, № 2. — С. 87—117.
12. Давыдов, М. И. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2000 году. / М. И. Давыдов, Е. М. Аксель. — М.: РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, 2002. — 281 с.
13. Демидов, Л. В. Меланома и другие злокачественные новообразования кожи / Л. В. Демидов, Г. Ю. Харкевич, И. Т. Маркина // Энциклопедия клинической онкологии: руководство для практических врачей. — М.: РЛС, 2005. — 380 с.
14. Демидов, Л. В. Подходы к диагностике и терапии меланомы кожи: эра персонализированной медицины / Л. В. Демидов, И. А. Утяшев, Г. Ю. Харкевич // Consilium Medicum. Приложение к журналу «Дерматология». — 2013. — № 2—3. — С. 42—47.
15. Демидов, Л. В. Совершенствование методов диагностики меланомы кожи / Л. В. Демидов, Д. В. Соколов, И. В. Булычева // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. — 2007. — № 18 (1). — С. 36—41.
16. Древаль, Д. А. Дерматоскопия в диагностике беспигментных базалиом кожи / Д. А. Древаль, В. И. Новик // Клиническая дерматология и венерология. — 2011. — № 3. — С. 66—71.
17. Древаль, Д. А. Дерматоскопическая диагностика злокачественных опухолей кожи / Д. А. Древаль, В. И. Новик // I Международный форум медицины и красоты: мат. конференции (Москва, 28—29 марта 2008 г.).
18. Дубенский, В. В., Новообразования кожи в практике дерматовенеролога / В. В. Дубенский, Р. В. Редько, А. А. Гармонов. — Тверь: ООО «Триада», 2002. — 148 с.
19. Дубенский, В. В. Опухоли кожи. Руководство для врачей «Клиническая дерматовенерология» / В. В. Дубенский, А. М. Вавилов, А. А. Гармонов. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 776 с.
20. Жвиташвили, Ю. Б. Рак кожи / Ю. Б. Жвиташвили // Всероссийский журнал врача общей практики. — 2007. — № 4. — С. 91—99.

21. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. — М.: МНИОИ им. П. А. Герцена; филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. — 250 с.
22. Имянитов, Е. Н. Выявление мутаций в гене BRAF для выбора терапии меланомы / Е. Н. Имянитов // Архив патологии. — 2012. — №5. — С. 65—71.
23. Имянитов, Е. Н. Эпидемиология и биология опухолей кожи / Е. Н. Имянитов // Практическая онкология. — 2012. — Т. 13 (2). — С. 61—68.
24. Конопацкова, О. М. Меланома кожи: эпидемиология и первичная профилактика / О. М. Конопацкова // Российский онкологический журнал. — 2003. — № 4. — С. 51—55.
25. Кунгурев, Н. В. Злокачественные новообразования кожи: заболеваемость, ошибки диагностики, организация раннего выявления, профилактика / Н. В. Кунгурев, Н. П. Малишевская, М. М. Кохан, В. А. Игликов. — Курган: Издательство «Зауралье», 2010. — 232 с.
26. Кунгурев, Н. В. К вопросу об организации взаимодействия кожно-венерологической и онкологической служб по оказанию специализированной помощи больным со злокачественной патологией кожи / Н. В. Кунгурев, Н. П. Малишевская, М. М. Кохан // Современные проблемы дерматовенерологии, иммунологии и врачебной косметологии. — 2010. — № 1. — С. 3—8.
27. Кубанова, А. А. Диагностическая значимость метода конфокальной лазерной сканирующей *in vivo* микроскопии / А. А. Кубанова, А. А. Кубанов, В. А. Смольянникова, Н. В. Грибанов, Ю. В. Махакова // Вестник дерматологии и венерологии. — 2015. — № 3. — С. 67—74.
28. Кубанова, А. А. Место злокачественных новообразований кожи в структуре онкологической заболеваемости населения Российской Федерации / А. А. Кубанова, А. А. Мартынов // Вестник дерматологии и венерологии . — 2007. — № 6. — С. 19—24.
29. Кубанова, А. А. Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия *in vivo* в диагностике меланоцитарных новообразований кожи / А. А. Кубанова, К. К.

Чикин, Ю. Ю. Штиршнейдер, О. Р. Катунина // Вестник дерматологии и венерологии. — 2014. — №3. С. 85—94.

30. Ламоткин, И. А. Клиническая дерматоонкология: атлас / И. А. Ламоткин. — М.: БИНОМ; Лаборатория знаний, 2011. — 499 с.
31. Лебедева, Ю. В. Клиническая оценка распространенности себорейного кератоза кожи лица и шеи среди онкологических больных / Ю. В. Лебедева, А. Б. Давыдов, С. Н. Лебедев // Стоматология. — 2009. — № 5. — С. 40—44.
32. Лемехов, В. Г. Эпидемиология, факторы риска, скрининг меланомы кожи / В. Г. Лемехов // Практическая онкология. — 2001. — № 4 (8). — С 3—11.
33. Лукашева, Н. Н. Прижизненная отражательная конфокальная лазерная сканирующая микроскопия: история создания, принцип работы, возможности применения в дерматологии (обзор литературы) / Н. Н. Лукашева, С. Б. Ткаченко, Н. Н. Потекаев, Т. С. Кузьмина, Е. А. Василевская // Клиническая дерматология и венерология. — 2008. — № 5. — С 10—15.
34. Малишевская, Н. П. Злокачественные новообразования кожи: заболеваемость, ошибки диагностики, организация раннего выявления, профилактика / Н. П. Малишевская, Н. В. Кунгurov, M. M. Кохан. — Курган: Зауралье, 2010. — 231 с.
35. Малишевская, Н. П. Клинико-эпидемиологические особенности злокачественных новообразований кожи на Среднем Урале / Н. П. Малишевская. — Екатеринбург: Уральский НИИ дерматовенерологии и иммунологии МЗ РФ, 1999.
36. Малишевская, Н. П. Ошибки в клинической диагностике злокачественных новообразований кожи / Н. П. Малишевская, М. М. Кохан, В. А. Игликов // В кн.: Злокачественные новообразования кожи: заболеваемость, ошибки диагностики, организация раннего выявления, профилактика; под ред. В. П. Кунгурова. — Курган: Зауралье, 2010. — С. 125—149.
37. Малишевская, Н.П. Применение метода дерматоскопии для ранней и дифференциальной диагностики меланомы кожи / Н. П. Малишевская, А. В.

Соколова, С. А. Берzin, А. В. Будлянский // VIII Всероссийской съезд дерматовенерологов. — М., 2010. — С. 146—147.

38. Малишевская, Н. П. Роль и задачи кожно-венерологических учреждений в организации раннего выявления злокачественных новообразований кожи / Н. П. Малишевская, Е. В. Бакуров // Вестник дерматологии и венерологии. — 2009. — № 5. — С. 22—26.

39. Малишевская, Н. П. Состояние организации раннего выявления больных со злокачественными новообразованиями кожи / Н. П. Малишевская, С. А. Берzin, Е. В. Бакуров // В кн.: Злокачественные новообразования кожи: заболеваемость, ошибки диагностики, организация раннего выявления, профилактика; под ред. В. П. Кунгуррова. — Курган: Зауралье, 2010. — С. 34—51.

40. Малишевская, Н. П. Эпидемиология злокачественных новообразований кожи на Среднем Урале / Н. П. Малишевская, В. А. Игликов и др. // В кн.: Злокачественные новообразования кожи: заболеваемость, ошибки диагностики, организация раннего выявления, профилактика; под ред. Н. В. Кунгуррова. — Курган: Зауралье, 2010. — С. 8—33.

41. Марочко, А. Ю. Эпидемиология злокачественных новообразований кожи в Хабаровском крае / А. Ю. Марочко, Н. Э. Косых, А. И. Брянцева // Дальневосточный медицинский журнал. — 2009. — С. 30—32.

42. Мордовцева, В. В. Диагностика злокачественной меланомы кожи / В. В. Мордовцева, Ю. Ю. Сергеев, В. В. Гладько. — М.: МГУПП, 2017. — 27 с.

43. Огрызко, Е. В. Эпидемиологическая ситуация по заболеваемости новообразованиями кожи и организации медицинской помощи больным в Российской Федерации в 2000—2006 гг. / Е. В. Огрызко, М. А. Иванова // Социальные аспекты здоровья населения. — 2007. — № 4. — С. 9—11.

44. Петрова, Г. В. Эпидемиология и состояние онкологической помощи больным с меланомой кожи в России / Г. В. Петрова // Российский онкологический журнал. — 2006. — № 1. — С. 21—26.

45. Подковыркин, Н. А. Оценка эффективности программ по профилактике онкологических заболеваний / Н. А. Подковыркин, И. А. Шутова, С. Б. Турков // Медицинский альманах. — 2011. — № 5 (18). — С. 96—99.
46. Радионов, В. Г. Новые подходы к ранней диагностике меланомы и пигментных невусов / В. Г. Радионов, Д. В. Радионов // Перспективы медицины и биологии. — 2011. — Т. 3, № 1. — С. 14—18.
47. Римдёнок, Г. В. Меланома кожи — проблемы диагностики / Г. В. Римдёнок, Е. В. Шаповал // Медицинская панорама. — 2002. — № 1. — С. 48—56.
48. Рукша, Т. Г. Заболеваемость злокачественными новообразованиями кожи в Красноярском крае / Т. Г. Рукша, А. Е. Детцель, А. Б. Салмина // Бюллетень сибирской медицины. — 2008. — № 1. — С. 119—121.
49. Саламова, И. В. Проблемы диагностики диспластических меланоцитарных невусов / И. В. Саламова, В. В. Мордовцева // Российский журнал кожных и венерических болезней. — 2016. — № 19(1). — С. 4—6.
50. Сергеев, Ю. В. Диспластический невус как предшественник меланомы. Пути его исследования и диагностики / Ю. В. Сергеев, Е. Э. Ильина, Л. В. Червонная // Тезисы 3 Форума медицины и красоты НАДК. — М., 2010.
51. Сергеев, Ю. Ю. Возможности ранней диагностики и профилактики злокачественных новообразований кожи / Ю. Ю. Сергеев, О. Ю. Олисова, В. И. Сергеев // Фарматека. Дерматология / Аллергология. — 2016. — С. 17 — 21.
52. Сергеева, Н. С. Определение белка S100 как серологического опухолеассоциированного маркера при меланоме / Н. С. Сергеева, Т. Н. Лазутина, М. П. Мишунина, Н. В. Маршутина и др. // Российский онкологический журнал. — 2008. — № 2. — С. 19—22.
53. Соколов, Д. В. Дерматоскопия в ранней диагностике и скрининге меланомы кожи: автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Соколов Дмитрий Викторович. — М., 2009.
54. Соколова, А. В. Клиническая дифференциальная диагностика меланоцитарных невусов кожи с применением метода поверхностной

дерматоскопии: автореф. дисс. ... канд. мед. наук / Соколова Анна Викторовна. — Екатеринбург, 2003. — 25 с.

55. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Стадинского, Г. В. Петровой. — М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2015. — 236 с.

56. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Стадинского, Г. В. Петровой. — М.: МНИОИ им. П. А. Герцена; филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. — 236 с.

57. Стадинский, В. В. Система Федерального регистра онкологических больных / В. В. Стадинский, О. П. Грецова, Г. В. Петрова // Российский онкологический журнал: Научно-практический журнал. — 2011. — № 6. — С. 15—22.

58. Фрадкин, С. З. Меланома кожи: Практическое пособие для врачей / С. З. Фрадкин, И. В. Залуцкий. — Минск: Беларусь, 2000. — 221 с.

59. «ЦГЭКО», ФБУЗ. ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Кировской области» [Электронный ресурс]. Режим доступа: <http://www.sanepid.ru/content/news/index.php?news=592> (дата обращения: 23.08.2011).

60. Чиссов, В. И. Злокачественные образования в России в 2010 году (заболеваемость и смертность) / В. И. Чиссов, В. В. Стадинский, Г. В. Петрова. — М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2012.

61. Чиссов, В. И. Злокачественные новообразования в России в 2009 году (заболеваемость и смертность) / В. И. Чиссов, В. В. Стадинский, Г. В. Петрова. — М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Минздравсоцразвития России», 2011.

62. Чиссов, В. И. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность) / В. И. Чиссов, В. В. Стадинский, Г. В. Петрова. — М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Минздравсоцразвития России», 2013 — 289 с.

63. Чиссов, В. И. Основные итоги научных исследований по онкологии в Российской Федерации в 1999 г. / В. И. Чиссов // Российский онкологический журнал. — 2000. — № 6. — С. 14—17.
64. Abraha, H. D. Serum S-100 protein: a potentially useful prognostic marker in cutaneous melanoma / H. D. Abraha, L. C. Fuller, A. W. Du Vivier et al. // The British journal of dermatology. — 1997. — Т. 137 (3). — P. 381—385.
65. Ahlgrimm-Siess, V. Reflectance confocal microscopy in the daily practice / V. Ahlgrimm-Siess, R. Hofmann-Wellenhof, T. Cao et al. // Seminars in Cutaneous Medicine Surgery. — 2009. — Т. 28 (3). — P. 180—189.
66. Altmeyer, P. Enzyklopädie dermatologie, allergologie, umweltmedizin / P. Altmeyer, M. Bacharach-Buhles. — Berlin: Springer, 2002.
67. Al Aboud, K. M. Skin cancers in Western Saudi Arabia / K. M. Al Aboud, K. A. Al Hawsawi, M. A. Bhat et al. // Saudi Medical Journal. — 2003. — Т. 24 (12). — P. 1381—1387.
68. Anderson, R. High serum levels S100B for trauma patients without head injuries / R. Anderson et al. // Neurosurgery. — 2001. — Т. 48. — P. 1255—1258.
69. Argenziano, G. Epiluminiscence microscopy for the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. Comparision of ABCD rule of dermatoscopy and a new 7-point checklist based on pattern analysis / G. Argenziano, G. Fabbrocini, P. Caprali // Archives of dermatology. — 1998. — Т. 134 (12). — P. 1563—1570.
70. Austin, M. T. Melanoma incidence rises for children and adolescents: an epidemiologic review of pediatric melanoma in the United States / M. T. Austin, Y. Xing, A. A. Hayes-Jordan et al. // Journal of pediatric surgery. — 2013. — Т. 48 (11). — P. 2207—2213.
71. Banfalvi, T. Use of serum 5-s-CD and S-100B protein levels to monitor the clinical course of malignant melanoma / T. Banfalvi et al. // Journal of Clinical Oncology. — 2001. — Т. 19. — P. 824—831.
72. Barzegari, M. Computer-aided dermatoscopy for diagnosis of melanoma / M. Barzegari, H. Ghaninezhad, P. Mansoori // BMC Dermatology. — 2005. — Т. 5. — P. 8.

73. Bauer, J. Acquired melanocytic nevi as risk factor for melanoma development. A comprehensive review of epidemiological data / J. Bauer, C. Garbe // Pigment Cell Res. — 2003 г. — P. 297—306.
74. Berenguer, B. Rapidly involuting congenital hemangioma: clinical and histopathologic features / B. Berenguer, J. B. Mulliken, O. Enjolras et al. // Pediatric and Developmental Pathology. — 2004. — T. 6 (6). — P. 495—510.
75. Blum, A. Modified dermoscopic algorithm for the differentiation between melanocytic and nonmelanocytic skin tumors / A. Blum, J. Clemens, G. Argenziano // Journal of cutaneos medicine and surgery. — 2006. — 10 (2). — P. 73—78.
76. Boi, S. Epidemiology of skin tumors: data from the cutaneous cancer registry in Trentino, Italy / S. Boi, M. Cristofolini, R. Micciolo et al. // Journal of cutaneous medicine and surgery. — 2003. — T. 7 (4). — P 300—305.
77. Bonfrer, J. M. Monitoring malignant melanoma with the S-100B tumour marker / J. M. Bonfrer, C. M. Korse // Recent results in cancer research. — 2001. — T. 158. — P. 149—157.
78. Bottoni, U. S100 serum level: a tumour marker for metastatic melanoma / U. Bottoni, P. Izzo, A. Richetta et al. // Melanoma research. — 2003. — T. 13 (4). — P. 427—429.
79. Bourne, P. BLINCK-A diagnostic algorithm for skin cancer diagnosis combining clinical features with dermatoscopy findings / P. Bourne, C. Rosendahl, J. Keir, A. Cameron // Dermatology practical and conceptual. — 2012. — T. 30 (2). doi: 10.5826/dpc.0202a12.
80. Buettner, P. G. Incidence rates of skin cancer in Townsville, Australia / P. G. Buettner, B. A. Raasch // International Journal of cancer. — 1998. — T. 78 (5). — P. 587—593.
81. Chattopadhyay, M. How to examine patient with suspected skin cancer / M. Chattopadhyay, T. Ha // Medicine. — 2013. — T. 41 (7). — P. 527-33.
82. Cheung, W. Dermathopathology updates on melanocytic lesions / W. Cheung, B. Smoller // Dermatology Clinics. — 2012. — T. 30 (4). — P. 617—22.

83. Chen, L. L. Desmoplastic melanoma: a review / L. L. Chen, N. Jaimes, C. A. Barker et al. // Journal of American Academy of Dermatology. — 2013. — № 68 (5). — P. 825—833.
84. Chen S. T., Geller A. C., Tsao H. Update on the epidemiology of melanoma / S. T. Chen, A. C. Geller, H. Tsao // Curr. Dermatol. Rep. — 2013. — № 2 (1). — P. 24—34.
85. Chen, L. Difficult-to-diagnose facial melanomas: utility of reflectance confocal microscopy in uncovering the diagnosis / L. Chen, A. Scope, N. De Carvalho et al. // JAAD Case Reports. — 2017. — T 3 (5). — P. 379—383.
86. Chinem, V. P. Epidemiology of basal cell carcinoma / V. P. Chinem, H. A. Miot // Anais brasilieros de dermatologia. — 2011. — T. 86 (2). — P. 292—305.
87. Cotton, S. Walls J., Morse R. Quantifying skin photoaging using digital image analysis with SIAscopy / S. Cotton, J. Walls, R. Morse // Journal of American Academy of Dermatology. — 2007. — T. 2. — P. 229.
88. Cotton, S. D. A skin imaging method based on a color formation model and its application to the diagnosis of pigmented skin lesions / S. D. Cotton, E. Claridge, P. N. Hall // Proceedings of Medical image understandning and analisis. — 1999. — P. 49—52.
89. Curiel-Lewandrowski, C. Use of in vivo confocal microscopy in malignant melanoma: an aid in diagnosis and assessment of surgical and nonsurgical therapeutic approaches / C. Curiel-Lewandrowski, C. M. Williams, K. J. Swindells et al. // Archives of Dermatology. — 2004. — T. 140 (9). — P. 1127—1132.
90. Dadzie, O. E. Adverse cutaneous reactions to soft tissue fillers — a review of the histological features / O. E. Dadzie, M. Mahalingam, M. Parada // Journal of Cutaneos Pathology. — 2008. — P. 536—548.
91. De Pace, B. Reinterpreting dermoscopic pigment network with reflectance confocal microscopy for identification of melanoma-specific features / B. De Pace, F. Farnetani, A. Losi et al. // Journal of European Academy of Dermatology and Venereology. — 2017. doi: 10.1111/jdv.14675.

92. Dummer, R. Melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / R. Dummer, A. Hauschild, M. Guggenheim et al. // Annals of oncology. — 2010. — Suppl. 5. — P. 194—197. doi: 10.1093/annonc/mdq188.
93. Eichert, S. Diagnosis of cutaneous tumors with in vivo confocal laser scanning microscopy / S. Eichert, M. Mohrle, H. Breuninger et al. // Journal of German Society of Dermatology. — 2010. T 8 (6). — P. 400—410.
94. Elosua-Gonzalez, Reflectance Confocal microscopy: A Promising tool to identify malignancy in melanocytic lesions exhibiting a dermoscopic island / M. Elosua-Gonzalez, R. Gamo-Villeqas, U. Floristan-Muruzabal // Actas Dermosifiliogr. — 2017, pii: S0001-7310(17)30548-3. doi: 10.1016/j.ad.2017.06.018.
95. Emery, J. D. Accuracy of SIAscopy for pigmented skin lesions encountered in primary care: development and validation of a new diagnostic algorithm / J. D. Emery, J. Hunter, P. N. Hall et al. // BMC Dermatology. — 2010. — T. 9. doi: 10.1186/1471-5945-10-9.
96. Emery, J. D. Effect of adding a diagnostic aid to best practice to manage suspicious pigmented lesions in primary care: randomised controlled trial / J. D. Emery, F. M. Walter, P. C. Morris, E. Humphrys, P. N. Hall et al. // BMJ. — 2012. — T. 345: e 4110.
97. Enjolras, O. Superficial hemangiomas: associations and management / O. Enjolras, F. Gelbert // Pediatric Dermatology. — 1997. — № 14 (3). — P. 173—179.
98. Eriksson, H. Low level of education is associated with later stage at diagnosis and reduced survival in cutaneous malignant melanoma: anationwide population-based study in Sweden / H. Eriksson, J. Lyth, E. Mansson-Brahme, M. Frohm-Nilsson // European Journal of cancer. — 2013. — T. 49 (12). — P. 2705—2716.
99. Fabbrocini, G. Epidemiology of Skin Cancer: Role of Some Environmental Factors / G. Fabbrocini, M. Triassi, M. C. Mauriello et al. // Cancers. — 2010. — T. 2 (4). — P. 1980—1989.
100. Fagnart, O. C. Particle counting immunoassay of S100 protein in serum. Possible relevance in tumors and ischemic disorders of the central nervous system / O. C.

Fagnart, C. J. Sindic, C. Laterre // Clinical chemistry. — 1988. — T. 26 (1). — P. 35—39.

101. Federman, D. Skin cancer screening and primary prevention: fact abd controversies / D. Federman, R. Kirsner, K. Viola // Clinics in dermatology. — 2013. — T. 31 (6). — P. 666—670.
102. Ferlay, J. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012 / J. Ferlay, E. Steliarova-Foucher, J. Lortet-Tieulent et al. // European Journal of cancer. — 2013. — T. 49 (6). — P. 1374—1403.
103. Garbe, C. Risk factors for developing cutaneous melanoma and criteria for identifying persons at risk: multicenter case-control study of the Central Malignant Melanoma Registry of the German Dermatological Society / C. Garbe, P. Büttner, J. Weiss et al. // The Journal of Investigating Dermatology. — 1994. — P. 102—107.
104. Gareau, D. Automated detection of malignant features in confocal microscopy on superficial spreading melanoma versus nevi / D. Gareau, R. Hennessy, E. Wan et al. // Journal of Biomedical optics. — 2010. — T. 15 (6). doi: 10.1117/1.3524301.
105. Gaynor, R. S100 protein is present in cultured human malignant melanomas / R. Gaynor, R. Irie, D. Morton, H. R. Herschman // Nature. — 1980. — T. 286 (5771). — P. 400—401.
106. Gaynor, R. S100 protein: a marker for human malignant melanomas? / R. Gaynor, H. R. Herschman, R. Irie et al. // Lancet. — 1981. — T. 1 (8225). — P. 869—871.
107. Gerger, A. Diagnostic applicability of in vivo confocal laser scanning microscopy in melanocytic skin tumors / A. Gerger, S. Koller, Kern T et al. // J Invest Dermatol. — 2005. — T. 124. — P. 493—498.
108. Gill, D. A prevalence of seborrheic keratosis in people aged 15—30 years / D. Gill, A. Dorevich, M. Robin // Archives of dermatology. — 2000. — T. 136 (6). — P. 759—762.
109. Gkalpakiotis, S. Quantitative detection of melanoma-associated antigens by multimarker real-time RT-PCR for molecular staging: results of a 5 years study / S.

Gkalpakiotis, P. Arenberger, J. Kremen et al. // Experimental dermatology. — 2010. — Т. 19 (11). — Р. 994—999.

110. Glud M, Spectrophotometric intracutaneous analysis versus dermoscopy for the diagnosis of pigmented skin lesions: prospective, double-blind study in a secondary reference centre / M. Glud, R. Gniadecki, KT. Drzewiecki // Melanoma research. — 2009. — Т. 19 (3). — Р. 176—179.

111. Gogas, H. Biomarkers in melanoma / H. Gogas, A. M. Eggermont, A. Hauschild et al. // Annals of oncology. 2009. — Suppl. 6: vi8-13. doi: 10.1093/annonc/mdp251.

112. Gonzales, S. Clinical applications of reflectance confocal microscopy in the management of cutaneous tumors / S. Gonzales // Actas Dermosifiliografica. — 2008. — Т. 99 (7). — Р. 528—531.

113. Gonzalez, S. In vivo reflectance-mode confocal microscopy in clinical dermatology and cosmetology / S. Gonzalez, Y. Gilaberte-Calzada // International Journal of Cosmetic Science. — 2008. — Т. 30 (1). — Р. 1—17.

114. Govindan, K. Assessment of nurse-led screening of pigmented lesions using SIAscope / K. Govindan, J. Smith, L. Knowles et al. // J Plast Reconstr Aesthet Surgery. — 2007. — Т. 60. — Р. 639—645.

115. Grimaldi, A. M. Novel approaches in melanoma prevention and therapy / A. M. Grimaldi, P. B. Cassidy, S. Leachmann et al. // Cancer treatment research. — 2014. — Т. 159. — Р. 443—455.

116. Greaves, M. Cancer causation: the Darwinian downside of past success? / M. Greaves // The lancet oncology. — 2002. — Т. 3 (4). — Р. 244—251.

117. Grichnik, J. Доброкачественные новообразования и гиперплазия меланоцитов / J. Grichnik // В кн.: Дерматология Фицпатрика в клинической практике; под ред. Клауса Вольфа, Лоуэлла А., Голдсмита, Стивена И. Каца. — М.: Изд-во Панфилова. БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012. — Т. 2. — С. 1201—1226.

118. Guibert, P. Melanoma screening: report of a survey in occupational medicine / P. Guibert, F. Mollat, M. Ligen, B. Dreno // Arhives of Dermatology. — 2000. — Т. 136 (2). — Р. 199—202.

119. Guitera, P. In vivo reflectance confocal microscopy enhances secondary evaluation of melanocytic lesions / P. Guitera, C. Longo, S. Seidenari et al. // J Invest Dermatol. — 2009, Jan / — T. 129 (1). — P. 131—138.
120. Guo, H. B. Clinical significance of serum S100 in metastatic malignant melanoma / H. B. Guo, B. Stoffel-Wagner, T. Bierwirth et al. // European journal of cancer. — 1995. — T. 31A (11). — P. 1898—1902.
121. Hacioglu, S. The value of spectrophotometric intracutaneous analysis in the noninvasive diagnosis of nonmelanoma skin cancers. / S. Hacioglu, H. Saricaoglu, E. B. Baskan, S. I. Uner et al. // Clinical and experimental dermaology. — 2013. — V. 38 (5). — P. 464—469.
122. Haggstrom, A. N. Prospective study of infantile hemangiomas: clinical characteristics predicting complications and treatment / A. N. Haggstrom, B. A. Drolet, E. Baselga et al. // Pediatrics. — 2006. — № 118 (3). — P. 882—887.
123. Hall, P. N. Use of a spectrophotometric intracutaneous analysis device in the real-time diagnosis of melanoma / P. N. Hall, J. E. Hunter, F. M. Walter et al. // The British Journal of Dermatology. — 2008. — T. 158 (2). — P. 422—424.
124. Hamberg, A. P. Serum S100B is suitable for prediction and monitoring of response to chemoimmunotherapy in metastatic malignant melanoma / A. P. Hamberg, C. M. Korse, J. M. Bonfrer et al. // Melanoma research. — 2003. — T. 13 (1). — P. 45—49.
125. Harrington, E. Clyne B., Wesseling N. et al. Diagnosing malignant melanoma in ambulatory care: a systematic review of clinical prediction rules / E. Harrington, B. Clyne, N. Wesseling et al. // BMJ Open. — 2017. — T. 6,7 (3). doi: 10.1136/bmjopen-2016-014096.
126. Hauschild, A. Prognostic significance of serum S100B detection compared with routine blood parameters in advanced metastatic melanoma patients / Hauschild A., Michaelsen J., Brenner W. et al. // Melanoma research. — 1999. — T. 9 (2). — P. 155—161.

127. Henze, G. Serum S100-a marker for disease monitoring in metastatic melanoma / G. Henze, R. Dummer, H. I. Joller-Jemelka et al. // Dermatology. — 1997. — T. 194 (3). — P. 208—212.
128. Hofmann-Wellenhof, R. Reflectance confocal microscopy state-of-art and research overview / R. Hofmann-Wellenhof, E. M. Wurm, V. Ahlgrimm-Siess et al. // Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery. — 2009. — T. 28 (3). — P. 172—179.
129. Holt, P. Development of Clinical Practice Guidelines for the management of Cutaneous Melanoma and Melanoma in special sites: Handbook for chapter leaders and expert working groups / P. Holt, M. Frommer. — Sydne: Sydney Health Projects Group, 2006.
130. Howlader, N. Improved estimates of cancer-specific survival rates from population-based data / N. Howlader, L. A. Ries, A. B. Mariotto et al. // Journal of national cancer institute. — 2010. — T. 102 (20). — P. 1584—1598.
131. Huerta-Brogeras, M. Validation of dermoscopy as a real-time noninvasive diagnostic imaging technique for actinic keratosis / M. Huerta-Brogeras, O. Olmos, J. Borbujo et al. // Archives of Dermatology. — 2012. — T. 148 (10). — P. 1159—1164.
132. Hunter, J. E. Triaging suspicious pigmented skin lesions in primary care using the SIAscope / J. E. Hunter. — University of Cambridge, 2008. MD Thesis.
133. Jacques, S. L. Modeling optical and thermal distributions in tissue during laser irradiation / S. L. Jacques, S. A. Prahl // Lasers in surgery and medicine. — 1987. — T 6 (6). — P. 494—503.
134. Jemal, A. Cancer statistics / A. Jemal, R. Siegel, E. Ward, T. Murray et al. // CA: A cancer Journal for Clinicians. — 2007. — T. 57 (1). — P. 466.
135. Jerant, A. F. Early detection and treatment of skin cancer / A. F. Jerant, J. T. Johnson, C. D. Sheridan, T. J. Caffrey // American famaly phisician. — 2000. — T. 62 (2). — P. 357—368.
136. Johr, R. H. Dermoscopy: alternative melanocytic algorithms-the ABCD rule of dermatoscopy, Menzies scoring method, and 7-point checklist / R. H. Johr // Clinics in dermatology. — 2002. — T. 20 (3). — P. 240—247.

137. Karjalainen, J. M. Reduced level of CD44 and hyaluronan associated with unfavorable prognosis in clinical stage I cutaneous melanoma / J. M. Karjalainen, R. H. Tammi, M. J. Eskelin et al. // American Journal of Pathology. — 2000. — T. 157 (3). — P. 957—965.
138. Krengel, S. Melanoma risk in congenital melanocytic naevi: a systematic review / S. Krengel, A. Hauschild, T. Schäfer // British Journal of Dermatology. — 2006. — T. 155 (1). — P. 1—8.
139. Kelly, J. W. The management of primary cutaneous melanoma in Victoria in 1996 and 2000 / J. W. Kelly, M. A. Henderson, V. J. Thursfield et al. // The Medical Journal of Australia. — 2007. — № 187 (9). — P. 511—514.
140. Kilcline, C. Infantile hemangiomas: how common are they? A systematic review of the medical literature / C. Kilcline, I. J. Frieden // Pediatric dermatology. — 2008. — № 25 (2). — P. 168—173.
141. Kimball, A. B. Reduction in the appearance of facial hyperpigmentation after use of moisturizers with a combination of topical niacinamide and N-acetyl glucosamine: results of a randomized, double-blind, vehicle-controlled trial / A. B. Kimball, J. R. Kaczvinsky, Li J. et al. // The British Journal of Dermatology. — 2010. — T. 162 (2). — P. 435—441.
142. Krengel, S. Nevogenesis-new thoughts regarding a classical problem / S. Krengel // The American Journal of Dermatology. — 2005. — T. 27 (5). — P. 456—65.
143. Landis, S. H. Cancer statistics, 1999 / S. H. Landis, T. Murray, S. Bolden et al. // CA: a cancer journal for clinicians. — 1999. — T 49 (1). — P. 8—31.
144. Langley, R. G. The diagnostic accuracy of in vivo confocal scanning laser microscopy compared to dermoscopy of benign and malignant melanocytic lesions: a prospective study / R. G. Langley, N. Walsh, A. E. Sutherland et al. // Dermatology. — 2007. — T. 215 (4). — P. 365-72.
145. Law, A. The use of spectrophotometric intracutaneous analysis in reduction mammoplasty and its clinical application in predicting «T-junction» wound breakdown /

A. Law, P. Vaiude, A. Magdum, H. Tehrani // Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic surgery. — 2009. — T. 62 (6). — P. 8315.

146. Leiter, U. Epidemiology of melanoma and nonmelanoma skin cancer the role of sunlight / U. Leiter, C. Garbe // Adv. Exp. Med. Biol. — 2008. — № 624. — P. 89—103.

147. Leon-Villapalos, J. GLUT-1: an extra diagnostic tool to differentiate between haemangiomas and vascular malformations / J. Leon-Villapalos, K. Wolfe, L. Kangsu // British Journal of plastic surgery. — 2005. — № 58(3). — P. 348—352.

148. Lin, J. The calcium-binding protein S100B down-regulates p53 and apoptosis in malignant melanoma / J. Lin, Q. Yang, P. T. Wilder et al. // Journal of biological chemistry. — 2010. — T. 279 (32). — P. 34071—34077.

149. Liu, S. Prognostic and predictive molecular markers in cutaneous malignant melanoma: the first step toward personalized medicine / S. Liu, P. Kirschmeier, J. Simon et al. // Current Pharmacogenomics and Personalized Medicine. — 2008. — T. 6 (4). — P. 272—294.

150. Lowe, G. C. Increasing incidence of melanoma among middle-aged adults: an epidemiologic study in olmsted county, Minnesota / G. C. Lowe, A. Saavedra, K. B. Reed et al. // Mayo Clinics proceedings. — 2014. — T. 89 (1). — P. 52—59.

151. MacKie, R. M. Awareness, knowledge and attitudes to basal cell carcinoma and actinic keratoses among the general public within Europe / R. M. MacKie // Journal of European Academy of Dermatology and Venereology. — 2004. — T. 18 (5). — P. 552—555.

152. Maelandsmo, G. M. Differential expression patterns of S100A2, S100A4 and S100A6 during progression of human malignant melanoma / G. M. Maelandsmo, V. A. Flørenes, T. Mellingsaeter et al. // International Journal of cancer. — 1997. — T. 74 (4). — P. 464—469.

153. Mandel, V.D. Integration of dermatoscopy and reflectace confocal microscopy for distinguishing melanomas from nevi of the breast area / V.D. Mandel, C. Bombonato, R. Pamperna et al. // Journal of European academy of Dermatovenerology. — 2017. doi: 10.1111/jdv.14685.

154. Mar, V. Nodular melanoma: a distinct clinical entity and the largest contributor to melanoma death in Victoria, Australia / V. Mar, H. Roberts, R. Wolfy // Journal of American Academy of Dermatology. — 2012. — T. 68 (4). — P. 568—575.
155. Marghoob, A. Dermoscopy for famaly physician / A. Marghoob, R. Usatine, N. Jaimes // American Famaly Physician. — 2013. — T. 88 (7). — P. 441—450.
156. Matts, P. J. The distribution of melanin in skin determined in vivo / P. J. Matts, P. J. Dykes, R. Marks // British Journal of Dermatology. — 2007. — T. 156 (4). — P. 620—628.
157. Melanoma: DRAFT evidence review // National Collaborating center for cancer. — 2015. — 886 P.
158. Mellemkjaer, L. Risk of second cancer among women with breast cancer / L. Mellemkjaer, S. Friis, J. H. Olsen et al. // International Journal of Cancer. — 2006. — T. 118 (9). — P. 2285—2292.
159. Menzies, S. W. Frequency and mprphologic characteristics of invasive melanomas lacking specific surface microscopic features / S. W. Menzies, C. Ingvar, K. A. Crotty // Archives of dermatology. — 1996. — T. 132 (10). — P. 1176—1182.
160. Michalska, M. SIAscopy - a new non-invasive technique of melanoma diagnosis / M. Michalska, G. Chodorowska, D. Krasowska //Ann Univ Mariae Curie Sklodowska Med. — 2004. — T. 59 (2). — P. 421—31.
161. Miller, A. J. Melanoma / A. J. Miller, M. C. Jr. Mihm // The New England journal of medicine. — 2006. — T. 355 (1). — P. 51—65.
162. Moan, J. Cutaneous malignant melanoma incidence rates in Norway / J. Moan, Z. Baturaite, M. Grigalavicius et al. // Scandinavian Journal of Public Health. — 2013. — T. 41 (4). — P. 812—817.
163. Mocellin, S. The prognostic value of serum S100B in patients with cutaneous melanoma: a meta-analysis / S. Mocellin, G. Zavagno, D. Nitti // International jurnal of cancer. — 2008. — T. 123 (10). — P. 2370—2376.
164. Moncrieff, M. Use of a spectrophotometric intracutaneous analysis device in the real-time diagnosis of melanoma / M. Moncrieff // The British Journal of Dermatology. — 2008. — T. 158 (2) — P. 422—423.

165. Moncrieff, M. Spectrophotometric intracutaneous analysis: a new technique for imaging pigmented skin lesions / M. Moncrieff, S. Cotton, E. Claridge, P. Hall // The British Journal of Dermatology. — 2002. — T. 146 (3). — P. 448—457.
166. Morton, C. A. Clinical accuracy of the diagnosis of cutaneous malignant melanoma / C. A. Morton, R. M. Mackie // The British Journal of Dermatology. — 1998. — T. 138 (2). — P. 283—287.
167. Mosqueira, J. R. Malignant melanoma: Case report and review of the literature / J. R. Mosqueira, E. Gomez, F. Bravo // Open Journal of Translational Medicine and Research. — 2017. — T. 1 (2). — P. 33—35. doi: 10.15406/oajtmr.2017.01.00008. 2017, 1 (2):00008.
168. Nakajima, T. Watanabe S., Sato Y. et al. Immunohistochemical demonstration of S100 protein in malignant melanoma and pigmented nevus, and its diagnostic application / T. Nakajima, S. Watanabe, Y. Sato et al. // Cancer. — 1982. — T 50 (5). — P. 912—918.
169. Novaković, L. Spectrophotometric intracutaneous analysis as an early non-invasive predictor of efficacy in the phototherapy of psoriasis / L. Novaković, S. Cotton, J. L. Hawk // Photodermatol Photoimmunol Photomed. — 2009. — T. 25 (2). — P. 81—85.
170. Ohsie, S. J. Immunohistochemical characteristics of melanoma / S. J. Ohsie, G. P. Sarantopoulos, A. J. Cochran et al. // Journal of cutaneous pathology. — 2008. — T. 35 (5). — P. 433—444.
171. Palmer, S. R. Circulating serologic and molecular biomarkers in malignant melanoma / S. R. Palmer, L. A. Erickson, I. Ichetovkin et al. // Mayo clinic proceedings. — 2011. — T. 86 (10). — P. 981—990.
172. Pampena, R. A meta-analysis of nevus-associated melanoma: Prevalence and practical implications / R. Pampena, A. Kyrgidis, A. Lallas et al. // Journal of the American Academy of Dermatology. — 2017. — V 77 (5). — P. 938—945.
173. Paschen, A. Differential clinical significance of individual NKG2D ligands in melanoma: soluble ULBP2 as an indicator of poor prognosis superior to S100B / A.

Paschen, A. Sucker, S. Uqurel // Clinical cancer research. — 2009. — T. 15 (16). — P. 5208—5215.

174. Patel, K. U. Dermatofibrosarcoma protuberans COL1A1-PDGFB fusion is identified in virtually all dermatofibrosarcoma protuberans cases when investigated by newly developed multiplex reverse transcription polymerase chain reaction and fluorescence in situ hybridization / K. U. Patel, S. S. Szabo, V. S. Hernandez et al. // Human pathology. — 2008. — T. 39 (2). — P. 184—193.

175. Pellacani, G. In vivo confocal microscopy for detection and grading of dysplastic nevi: a pilot study / G. Pellacani, C. Longo, G. Ferrara et al. // J Am Acad Dermatol. — 2011. — T. 66. — P. 109—121.

176. Pellacani, G. Microscopic in vivo description of cellular architecture of dermotoscopic pigment network in nevi and melanomas / G. Pellacani, A. M. Cesinaro, C. Longo et al. // Arch Dermatol. — 2005/ — T. 141. — P. 147—154.

177. Pellacani, G. Reflectance-mode confocal microscopy jf pigmented skin lesions — improvement in melanoma diagnostic specificity / G. Pellacani, A. M. Cesinaro, S. Seidenari // J Am Acad Dermatol. — 2005. — T. 53. — P. 979—985.

178. Pellacani, G. The impact of in vivo reflectance confocal microscopy for the diagnostic accuracy of melanoma and equivocal melanocytic lesions / G. Pellacani, P. Guitera, Longo C. et al. // Journal of Investigative Dermatology. — 2007. — T. 127 (12). P. 2759—2765.

179. Pellacani, G. Confocal microscopy / G. Pellacani // Melanoma research. — 2010. — T. 20. doi: 10.1097/01.cmr.0000382763.16366.d1.

180. Persechino, F. De Carvalho N., Ciardo S. Folliculotropism in pigmented facial macules: Differential diagnosis with reflectance confocal microscopy / F. Persechino, N. De Carvalho, S. Ciardo // Experimental dermatology. — 2017. — T. 27 (3). — P. 227—232.

181. Pehamberger, H. In vivo epiluminescence microscopy of pigmented skin lesions. I. Pattern analysis of pigmented skin lesions / H. Pehamberger, A. Steiner, K.

Wolff // Journal of American Academy of Dermatology. — 1987. — Т. 17 (4). — Р. 571—583.

182. Pierson, D. Benign epidermal tumors and proliferations / D. Pierson, C. Bandel, T. Ehrig // Dermatology. — 2003. — Р. 1503—1517.
183. Powell, J. Melanoma diagnosis using SIAscope and simple scoring system / J. Powell, M. Moncrieff, P. Hall // 20th World Congress of Dermatology. — 2002. — July: 729-00SS-0012.
184. Quintella, D. C. Histopathological diagnosis of small melanocytic lesions suspicious for malignant melanoma / D. C. Quintella, Campos-do-Camaro, L. P. Quintella // Anais brasileros de dermatologia. — 2017. — Т. 92 (3). — Р. 375—378.
185. Raek, S. Меланома кожи / S. Raek, A. Sober, Tsao H. et al. // В кн.: Дерматология Фицпатрика в клинической практике; под ред. Клауса Вольфа, Лоуэлла А., Голдсмита, Стивена И. Каца. — М.: Изд-во Панфилова. БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012. — Т. 2. — С. 1238—1264.
186. Rajadhyaksha, M. In Vivo Confocal Scanning Laser Microscopy of Human Skin: Melanin Provides Strong Contrast / M. Rajadhyaksha, M. Grossman, D. Esterowitz et al. // Journal of Investigative Dermatology. — 1995. — Т. 104 (6). — Р. 946—952.
187. Rager, E. L. Cutaneous melanoma: update on prevention, screening, diagnosis, and treatment / E. L. Rager, E. P. Bridgeford, D. W. Ollila // American famaly phisician. — 2005. — Т. 72 (2). — Р. 269—276.
188. Rigel, D. S. Epidemiology of melanoma / D. S. Rigel // Seminars in cutaneous medicine and surgery. — 2010. — Т. 29 (4). — Р. 204—209.
189. Ringborg, U. Cutaneous malignant melanoma / U. Ringborg // Acta otolaringologica. — 1996. — Т. 116 (5). — Р. 641—646.
190. Rothberg, B. E. Nuclear to non-nuclear Pmel17/gp100 expression (HMB45 staining) as a discriminator between benign and malignant melanocytic lesions / B. E. Rothberg, C. B. Moeder, H. Kluger et al. // Modern pathology. — 2008. — Т. 21 (9). — Р. 1121—1129.

191. Sabel, M. S. Proteomics in melanoma biomarker discovery: great potential, many obstacles / M. S. Sabel, Y. Liu, D. M. Lubman // International journal of proteomics. — 2011; 2011:181890. doi: 10.1155/2011/181890. Epub 2011 Oct 11.
192. Salama, I. A review of the S100 proteins in cancer / I. Salama, P. S. Malone, F. Mihaimeed et al. // European journal of surgical oncology. — 2008. — T. 34 (4). — P. 357—364.
193. Schaider, H. Circulating adhesion molecules as prognostic factors for cutaneous melanoma / H. Schaider, I. Rech-Weichselbraun, E. Richtig // Journal of American Academy of Dermatology. — 1997. — T. 36. — P. 209—213.
194. Schmidt, H. Tyrosinase messenger RNA in peripheral blood is related to poor survival in patients with metastatic melanoma following interleukin-2-based immunotherapy / H. Schmidt, B. S. Sorensen, K. Fode et al. // Melanoma research. — 2005. — T. 15 (5). — P. 409—416.
195. Segura, S. Development of a two-step method for the diagnosis of melanoma by reflectance confocal microscopy / S. Segura, S. Puig, C. Carrera et al. // J Am Acad Dermatol. — 2009. — T. 61. — P. 216—229.
196. Shih, B. Identification of biomarkers in sequential biopsies of patients with chronic wounds receiving simultaneous acute wounds: a genetic, histological, and noninvasive imaging study / B. Shih, M. J. Sultan, I. H. Chaudhry // Wound repair and regeneration. — 2012. — T. 20 (5). — P. 757—769.
197. Smalls, L. K. Chromophore mapping of hemoglobin for the assessment of axillary irritation / L. K. Smalls, L. Elstun, P. Hartwig // Journal of american academy of dermatology. — 2008. — T. 2. — P. 1.
198. Soyer, H. P. Dermoscopy: The Essentials presents the practical guidance you need to master this highly effective, cheaper, and less invasive alternative to biopsy / H. P. Soyer, G. Argenziano, R. Hofmann-Wellenhof, I. Zalaudek // Elsevier — 2010. — 248 P.
199. Staples, M. P. Non-melanoma skin cancer in Australia: the 2002 national survey and trends since 1985 / M. P. Staples, M. Elwood, R. C. Burton et al. // Medical Journal of Australia. — 2006, T. 184 (1). — P. 6—10.

200. Steen, S. Circulating tumor cells in melanoma: a review of the literature and description of a novel technique / S. Steen, J. Nemunaitis, T. Fisher et al. // Proc (Baylor Univ Med Cent). — 2008. — Т. 21 (2). — P. 127—132.
201. Stern, R. S. Prevalence of a history of skin cancer in 2007: results of an incidence-based model / R. S. Stern // Archives of Dermatology. — 2010. — Т. 146 (3). — P. 279—282.
202. Stevenson, A. D. Systematic review of diagnostic accuracy of reflectance confocal microscopy for melanoma diagnosis in patients with clinically equivocal skin lesions / A. D. Stevenson, S. Mickan, S. Mallett, V. Ayya // Dermatol Pract Concept. — 2013. — Т. 3 (4). P. 19—27.
203. Sy, M. S. CD44 as a marker in human cancers / M. S. Sy, H. Mori, D. Liu // Current Opinion in Oncology. — 1997. — Т. 9 (1). — P. 108—112.
204. Tardos, A. Digital image referral for suspected skin malignancy — a pilot study of 300 patients / A. Tardos, R. Murdoch, J. Stevenson // Journal of Plastic, reconstructive and aesthetic surgery. — 2009. — Т. 62 (8). — P. 1048—1053.
205. Tehrani, H. A novel imaging technique as an adjunct to the in vivo diagnosis of nonmelanoma skin cancer / H. Tehrani, J. Walls, G. Price et al. // British Journal of Dermatology. — 2006. — V. 155 (6). — P. 1177—1183.
206. Tehrani H, Walls J., Cotton S. A prospective comparison of spectrophotometric intracutaneous analysis to clinical judgment in the diagnosis of nonmelanoma skin cancer. Annals of Plastic Surgery. 58(2):209-211.
207. Terstappen, K. Pigmented basal cell carcinoma-comparing the diagnostic methods of SIAscopy and dermoscopy / K. Terstappen, O. Larkö, A. M. Wennberg // Acta Dermato-venerologica. — 2007. — Т. 87 (3). P . 238—242.
208. Terushkin, V. Melanoma early detection / V. Terushkin, A. Halperin // Hematological Oncology Clinical of North America. — 2009. — Т. 23 (3). — P. 481—500.
209. Thomas, L. Special locations dermoscopy: facial, acral, and nail / L. Thomas, A. Phan, Pralong P. et al. // Dermatologic Clinics. — 2013. — Т. 31 (4). — P. 615—624.
210. Tucker, M. Атипичные меланоцитарные невусы / M. Tucker // В кн.: Дерматология Фицпатрика в клинической практике; под ред. Клауса Вольфа,

Лоуэлла А., Голдсмита, Стивена И. Каца. — М.: Изд-во Панфилова. БИНОМ. Лаборатория знаний, 2012. — Т. 2. — С. 1226—1237.

211. Ukoumunne, O. C. Evaluation of health interventions at area and organisation level / O. C. Ukoumunne, M. C. Gulliford, S. Chinn et al. // BMJ. — 1999. — Vol. 319 (7206). — P. 376—379.
212. Ukoumunne, O. C. Methods for evaluating area-wide and organisation-based interventions in health and health care: a systematic review / O. C. Ukoumunne, M. C. Gulliford, S. Chinn et al. // Health Technol. Assess. — 1999. — Vol. 3 (5). — P. 111—192.
213. Unna P. G. Die Histopathologie der Hautkrankheiten / P. G. Unna. — Berlin: Hirschwald, 1984.
214. Uribe, P. In vivo reflectance confocal microscopy for the diagnosis of melanoma and melanotic macules of the lip / P. Uribe, H. Collaros, R. A. Scolyer // JAMA dermatology. — 2017. — T. 153 (9). — P. 882—891.
215. Utikal, J. Serologic and immunohistochemical prognostic biomarkers of cutaneous malignancies / J. Utikal, D. Schadendorf, S. Ugurel // Archives of dermatological research. — 2007. — T. 298 (10). — P. 469—477.
216. Valiukeviciene, S. The prevalence of common acquired melanocytic nevi and the relationship with skin type characteristics and sun exposure among children in Lithuania / S. Valiukeviciene, H. Gollnick // Archives of Dermatology. — 2005. — P. 141—145.
217. Verschoore, M. Determination of Melanin and Haemoglobin in the Skin of Idiopathic Cutaneous Hyperchromia of the Orbital region (ICHOR): A Study of Indian Patients / M. Verschoore, S. Gupta, V. K. Sharma, J. P. Ortonne // Journal of cutaneos and aestetic surgery. — 2012. — T. 5 (3). — P. 176—182.
218. Verzai, A. E. Quan V. L., Walton K. et al The diagnostic value and histologic correlate of distinct patterns os sjiny white streaks for diagnosis of melanoma: a retrospective, case-control study / A. E. Verzai, V. L. Quan, K. Walton et al. // Journal of the American Academy of Dermatology. — 2017, pii: S0190-9622(17)32686-5. doi: 10.1016/j.jaad.2017.11.021.

219. Vestergaard, M. E. Dermoscopy compared with naked eye examination for the diagnosis of primary melanoma: a meta-analysis of studies performed in a clinical setting / M. E. Vestergaard, P. Macaskill, P. E. Holt, S. W. Menzies // The British Journal of Dermatology. — 2008. — T. 159 (3). — P. 669—76.
220. Walter, F. M. Effect of adding a diagnostic aid to best practice to manage suspicious pigmented lesions in primary care: randomised controlled trial / F. M. Walter, H.C. Morris, E. Humphrys et al. // BMJ. — 2012. — 345: e4110.
221. Walls, J. The non-contact siascope in the diagnosis of cutaneous laesions / J. Walls, H. Tehrani, et al. Cotton S. // «American Academy of Dermatology»: materials of conference. — 2006.
222. Wardle, T. Investigation into identification of SIAscopy features in melanomas by registered nurses / T. Wardle, A. Beadmen, B. Lapping // American Academy of Dermatology meeting. — New Orleans, 2002.
223. Watson, T. Learning a novel technique to identify possible melanomas: are Australian general practitioners better than their U.K. colleagues? / T. Watson, F. M. Walter, A. Wood et al. // Asia Pacific Famaly Medicine. — 2009. — T. 8 (1). doi: 10.1186/1447-056X-8-3.
224. Weedon, D. Skin pathology / D. Weedon. — London: Churchill Livingstone, 2002.
225. Weiss, J. Malignant melanoma of the skin. Pathogenesis, clinical aspects and prognosis / J. Weiss, R. A. Herbst, A. Kapp // Versicherungsmedizin. — 2000. — T. 52(1). — P. 7—12.
226. Weide, B. Serum markers lactate dehydrogenase and S100B predict independently disease outcome in melanoma patients with distant metastasis / B. Weide, M. Elsässer, C. Garbe // British journal of cancer. — 2012. — T. 107 (3). — P. 422—428.
227. Weide, B. Serum S100B, Lactate Dehydrogenase and Brain Metastasis Are Prognostic Factors in Patients with Distant Melanoma Metastasis and Systemic Therapy / B. Weide, S. Richter, P. Büttner et al. // Plos One. — 2013. — T. 8 (11): e81624. doi: 10.1371/journal.pone.0081624. eCollection 2013.

228. Wilson, E. C. The cost-effectiveness of a novel SIAscopic diagnostic aid for the management of pigmented skin lesions in primary care: a decision-analytic model / E. C. Wilson, J. D. Emery, A. L. Kinmonth et al. // *Value Health.* — 2013. — T. 16 (2). — P. 356—366.
229. Witt, C. Clinical and epidemiological aspects of subtypes of melanocytic nevi (Flat nevi, Miescher nevi, Unna nevi) / C. Witt, S. Krengel // *Dermatology Online Journal.* — 2010. — P. 1—16.
230. Wood, A. Evaluation of the MoleMate training program for assessment of suspicious pigmented lesions in primary care / A. Wood, H. Morris, J. Emery et al. // *Informatic in Primary Care.* — 2008. — T. 16 (1). — P. 41—50.
231. Wyon, Y. Spectrophotometric analysis of melanocytic naevi during pregnancy / Y. Wyon, I. Synnerstad, M. Fredrikson, I. Rosdahl // *Acta dermatovenerologica.* — 2007. — T. 87 (3). — P. 231—237.
232. Yasasever, V. Serum levels of the soluble adhesion molecules in patients with malignant melanoma / V. Yasasever, F. Tas, D. Duranyildiz // *Pathological oncology research.* — 2000. — T. 6 (1). — P. 42—45.
233. Yelamos, O. Correlation of Handheld Reflectance Confocal Microscopy With Radial Video Mosaicing for Margin Mapping of Lentigo Maligna and Lentigo Maligna Melanoma / O. Yelamos, M. Cordova, N. Blank // *JAMA Dermatology.* — 2017. — T. 153 (12). — P. 1278—1284.
234. Zalaudek, I. Problematic laesions in the eldery / I. Zalaudek, A. Lallas, C. Longo // *Dermatology clinic.* — 2013. — T. 31 (4). — P. 549—64.
235. Zalaudek, I. Keratoacanthomas and spitz tumors: are they both 'self-limiting' variants of malignant cutaneous neoplasms? / I. Zalaudek, E. Bonifazi, G. Ferrara, G. Argenziano // *Dermatology.* — 2009. — T. 219 (1). P. 3—6. doi: 10.1159/000213759.
236. Zimmer, D. B. The S100 protein family: history, function, and expression / D. B. Zimmer, E. H. Cornwall, A. Landar et al. // *Brain research bulletin.* — 1995. — T. 37 (4). — P. 417—429.