

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2020

Олисова О.Ю.¹, Притуло О.А.², Кирилук Т.И.¹

К вопросу о диагностике меланоцитарных новообразований (обзор литературы)

¹ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия;²Медицинская академия имени С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет имени В.И. Вернадского», Симферополь, Россия

Представлен анализ зарубежных источников литературы, описывающих возможности применения различных методов диагностики и их сочетания с аналитическим программным обеспечением, искусственным интеллектом для диагностики доброкачественных и злокачественных меланоцитарных новообразований кожи; проведена оценка их эффективности, описаны недостатки методов по результатам зарубежных исследований последних лет.

Ключевые слова: меланоцитарные новообразования; меланома кожи; диагностика; обзор литературы.

Для цитирования: Олисова О.Ю., Притуло О.А., Кирилук Т.И. К вопросу о диагностике меланоцитарных новообразований (обзор литературы) // *Российский журнал кожных и венерических болезней*. 2020;23(5):278–287. DOI: <https://doi.org/10.17816/dv48837>

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила 29.10.2020

Принята к печати 09.12.2020

Olisova O. Yu.¹, Pritulo O. A.², Kirilyuk T. I.¹

Diagnosis of melanocytic neoplasms: a literature review

¹I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation;²Medical Academy n.a. S.I. Georgievsky of Vernadsky Crimean Federal University, Simferopol, Russian Federation

This article presents an analysis of foreign literature sources describing the possibilities of using various diagnostic methods and combining diagnostic methods and their analytical software and artificial intelligence for the diagnosis of benign and malignant melanocytic nevi. Evaluation of efficiency was performed. The disadvantages of diagnostic methods based on the results of foreign studies in recent years are described.

Key words: melanocytic neoplasms; skin melanoma; diagnosis; literature review.

For citation: Olisova OYu, Pritulo OA, Kirilyuk TI. Diagnosis of melanocytic neoplasms: a literature review. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases*. 2020;23(5):278–287. (in Russian). DOI: <https://doi.org/10.17816/dv48837>

Acknowledgements. The study had no sponsorship.*Conflict of interest.* The authors declare no conflict of interest.

Received 29 Oct 2020

Accepted 09 Dec 2020

Для корреспонденции:

Олисова Ольга Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой кожных и венерических болезней имени В.А. Рахманова Института клинической медицины ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), 119991, г. Москва, Россия. E-mail: Olisovaolga@mail.ru

For correspondence:

Olga Yu. Olisova, MD, PhD, DSc, Professor, Head of Department of Skin and Venereal Diseases of I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenovsky University), Moscow, 119991, Russian Federation. E-mail: Olisovaolga@mail.ru

Information about the authors:

Olisova O. Yu., <https://orcid.org/0000-0003-2482-1754>; Pritulo O. A., <https://orcid.org/0000-0001-6515-1924>;

Kirilyuk T. I., <https://orcid.org/0000-0002-2720-9942>

Меланоцитарные образования характеризуются значительной распространённостью в популяции, гетерогенностью в эпидемиологическом, генетическом, морфологическом аспектах, различными степенями риска злокачественной трансформации [1].

Многочисленные исследования подтверждают, что количество невусов увеличивается в периоды полового созревания и среднего возраста, впоследствии их число уменьшается [2–5]. В ряде случаев возникают трудности в проведении дифференциальной диагностики меланоцитарных образований, поскольку некоторым из них свойственны схожие клинические и дерматоскопические признаки.

В обсервационных когортных, а также в исследованиях случай–контроль установлено, что 29,1% меланом возникли из уже существовавших невусов, 70,9% – *de novo*, а связанные с невусом меланомы имели меньшую толщину по шкале Бреслоу, чем меланомы *de novo* [6]. В исследовании R. Pampena и соавт. [7] обнаружены наиболее значимые предикторы возникновения диспластических невусов: большое количество невусов, мутация *BRAF V600E*, цвет глаз (зелёный, голубой) и расположение на туловище. При этом предикторами меланомы *de novo* были многочисленные веснушки толщиной более 0,5 мм на лице в подростковом возрасте, выраженный дермальный эластоз и возраст 70 лет и старше. Появление меланомы, связанной с невусом, показывает лучшую безрецидивную выживаемость по сравнению с меланомой *de novo* [7].

Среди меланоцитарных образований особое место отводят меланоме кожи. Традиционно меланому кожи позиционируют как злокачественную опухоль нейроэктодермального генеза, развивающуюся из трансформированных меланоцитарных клеток с преимущественно кожной локализацией, характерной особенностью которой является быстрое прогрессирование, раннее и множественное метастазирование, высокий процент летальных исходов. Меланоме в её цикле развития свойственен поэтапный прогресс: горизонтальная пролиферация меланоцитарных клеток с формированием меланомы *in situ* соответствует фазе радиального роста, которая затем сменяется фазой вертикального роста с инвазией и пролиферацией меланоцитов в дерме [8]. В дальнейшем это приводит к метастазированию злокачественных меланоцитарных клеток в регионарные лимфатические узлы, кожу, внутренние органы. Важность ранней диагностики меланомы обусловлена тем, что прогноз для жизни пациента прямо пропорционален стадии обнаружения заболевания. Точный диагноз на ранней стадии позволяет раньше начать лечение и имеет решающее значение для успешного ведения пациента, повышения 5-летней выживаемости, а также снижения экономических затрат со стороны системы здравоохранения.

С течением времени подходы к диагностике доброкачественных и злокачественных меланоцитарных новообразований менялись. Диагноз меланомы кожи вплоть до 1980-х годов ставили на основании макроскопических изменений, таких как наличие кровотечения или изъязвления на поверхности образования.

Внедрение в практику метода дерматоскопии открыло новые диагностические возможности, изменило взгляд на эволюцию невусов и факторов, влияющих на их структуру. Метод получил широкое распространение для ранней диагностики меланомы в 1990-х годах, когда было показано, что повысить диагностическую точность можно путём использования эпифлюоресцентной микроскопии (дерматоскопии). Эффективность метода в сравнении с обычным осмотром кожных покровов пациента невооружённым глазом в последующем была многократно подтверждена метаанализами [9]. Так, если в те годы, когда дерматоскопия только внедрялась в практическую деятельность, требовалось дополнительно использовать масляные или спиртовые основы для снижения коэффициента отражения и преломления света, то современные дерматоскопы дают возможность визуализировать структуры эпидермиса и сосочков дермы за счёт использования светофильтров с кросс-поляризацией.

Метод дерматоскопии позволяет повысить чувствительность и специфичность при диагностике меланомы кожи, но его эффективность напрямую зависит от опыта и уровня квалификации специалиста. Исследование показало, что чувствительность метода выше у дерматолога с опытом проведения дерматоскопии более 5 лет (92%), чем у неопытного клинициста (69%); специфичность метода в руках опытного дерматолога (99%) также оказалась выше, чем у молодого специалиста (94%) [10]. На первом этапе диагностическая стратегия заключается в решении вопроса о меланоцитарном происхождении образования, для чего выполняется поиск диагностических паттернов. Следует учитывать, что более 35% пациентов, обратившихся за помощью к специалисту, имеют нескольких нозологий одновременно, например меланоцитарные невусы, себорейный кератоз, дерматофибромы [11]. Для ответа на вопрос, является ли образование доброкачественным, подозрительным или злокачественным, предлагается множество дерматоскопических алгоритмов. В повседневной практике специалисты обычно следуют 10-секундному правилу Арджентиано, основанному на следующем предположении: если классификация злокачественного или доброкачественного поражения требует у исследователя больше времени, чем обычно, следует рекомендовать хирургическое удаление или краткосрочное наблюдение. К другим алгоритмам, широко вошедшим в практику,

относят правило ABCD, метод Мензиса, алгоритмы CASH (color, architecture, symmetry, homogeneity) и Argenziano из 7 пунктов, которые отличаются используемыми дерматоскопическими критериями. Каждый из этих алгоритмов имеет свои уникальные критерии, но в целом их концепции похожи.

Правило дерматоскопии ABCD, основанное на критериях асимметрии (A), границы (B), цвета (C) и диаметре более 6 мм (D), улучшило диагностическую точность дерматоскопии. Критерии ABCD задумывались в качестве простого инструмента, который можно было бы применять в ежедневной практике при оказании первичной медико-санитарной помощи. Эти критерии позволили специалистам первичного звена своевременно определять клинические особенности меланомы. Сочетание высокой чувствительности и специфичности с простой практической использованием критериев ABCD обеспечивает хорошую результативность скринингового инструмента в клинической практике [12, 13]. Следует подчеркнуть, что не для всех меланом характерны 4 признака ABCD [14]. Спустя почти 20 лет на основании накопленных данных было принято решение о добавлении в критерии ABCD буквы «Е» – Evolution (эволюция, изменение), что отражает динамическую природу злокачественного новообразования кожи. Предполагалось, что добавление буквы «Е» к уже существующему алгоритму улучшит и расширит возможности врачей по распознаванию меланом на более ранних стадиях [15]. Это особенно важно для диагностики узловых меланом, которые часто не имеют таких признаков, как асимметрия, неровность границ, изменение цвета и диаметр более 6 мм [16].

Особого внимания в ранней диагностике меланомы заслуживает метод Мензиса, продемонстрировавший самую высокую точность и чувствительность (84,6%) при использовании врачами первичного звена, которые наиболее часто сталкиваются с меланомой *in situ*. Разработанный в 1996 г. метод основан на двух негативных и девяти позитивных признаках меланомы. Наличие двух негативных признаков (симметрия рисунка, однородный цвет) позволяет практически полностью исключить меланому. Определение хотя бы одного из девяти положительных признаков позволяет заподозрить диагноз меланомы [17]:

1. бело-голубая вуаль;
2. множественные коричневые точки;
3. наличие псевдоподий;
4. радиальные полосы;
5. участки депигментации;
6. чёрные точки или глобулы на периферии;
7. множественные цвета;
8. множественные точки серовато-синего цвета;
9. расширенная сеть.

По мере совершенствования диагностики меланомы кожи предлагались и другие алгоритмы.

CASH-алгоритм, впервые описанный в 2007 г., имеет четыре критерия – цвет, архитектура, симметрия, однородность/неоднородность структур [18]. Чувствительность и специфичность алгоритма CASH, по описанным в литературе исследованиям, составляет 91,6 и 64,8% соответственно, что сопоставимо с результатами, которые демонстрирует правило ABCD. Менее чувствительным (87,5%), но с сопоставимой с другими алгоритмами специфичностью является контрольный список из семи пунктов Ардженциано, или 7-точечное правило Ардженциано (7-point checklist Argenziano) [19]. Автор алгоритма предложил в качестве диагностических критериев использовать 7 признаков – атипичную пигментацию, бело-голубую вуаль, атипичные сосуды, атипичные полосы, чёрные/коричневые/серые участки, атипичные точечные включения, наличие признаков регрессии. Для того чтобы заподозрить меланому, достаточно даже трёх положительных признаков [20].

Таким образом, дерматоскопия с предложенными многочисленными алгоритмами для интерпретации результатов позволяет ответить на вопрос, является ли меланоцитарное образование доброкачественным или злокачественным, повышая тем самым возможность раннего обнаружения меланомы и снижая необходимость ненужных биопсий. Метод хорошо себя зарекомендовал в мониторинге меланоцитарных новообразований, позволяя сравнивать серии дерматоскопических снимков, сделанных в разные временные промежутки [21, 22]. К сожалению, метод эпифлюоресцентной микроскопии имеет ограниченные возможности при ранней диагностике меланом, особенно её беспигментной формы [23].

В широкую практику вошло картирование пигментных образований как эффективное средство мониторинга. Метод предполагает фотографирование в высоком качестве всего тела с целью документирования внешнего вида и расположения меланоцитарных новообразований на разных участках кожных покровов. При необходимости можно провести фотофиксацию одного очага с использованием дерматоскопии: это особенно важно, если образование расценено врачом как подозрительное и требующее наблюдения, но биопсия в данный момент ещё не показана. В последующие посещения врач может сравнивать фотоматериалы пациента с результатами осмотра уже имеющихся или для выявления новых образований. Факт эффективности такого сопоставления доказан в исследованиях [24]. Картирование пигментных новообразований нашло широкое применение среди специалистов при наблюдении за пациентами из группы риска. У пациентов, которые имели исходные фотоматериалы и

зафиксированные результаты дерматоскопии, исследования выявили более низкое число выполненных биопсий и больший процент выявления меланом на ранних стадиях [25].

Для цифровой фотофиксации существуют дополнения – компьютерные системы, позволяющие хранить и обрабатывать полученные изображения: MoleMax, MelaFind, Melanoscan, Fotofinder.

Система MoleMax (Derma Medical Systems, Австрия) представляет собой комбинированный с компьютерной технологией для обработки и хранения фотоматериалов дерматоскоп с поляризованным светом, благодаря чему изображения имеют высокое разрешение без использования контактных жидкостей. Уникальное программное обеспечение даёт возможность специалисту сравнивать полученные данные с предыдущими результатами исследования. Помимо дерматоскопии, MoleMax позволяет фотографировать всё тело пациента и создавать цифровую карту кожи, что особенно актуально для лиц с высоким риском развития меланомы и множественными пигментными образованиями. Изображения можно использовать при динамическом наблюдении пациента для сравнения подозрительных новообразований [26].

Перспективным методом дифференциальной диагностики меланоцитарных новообразований является устройство MelaFind (США) – мультиспектральный цифровой дерматоскоп и созданное к нему программное обеспечение (полностью автоматические алгоритмы анализа изображений) для оценки подозрительных пигментных образований. Система позволяет определить, может ли конкретное исследуемое образование быть меланомой кожи [27]. Программа менее чем за 3 с формирует последовательность из 10 цифровых изображений, затем фотография сравнивается с базой данных, сформированной на основе 10 000 биоптатов кожи. MelaFind даёт два возможных результата – положительный (поражение следует рассмотреть для биопсии, чтобы исключить меланому) и отрицательный (поражение следует рассмотреть для оценки позднее). Исследования показали, что MelaFind может достигать чувствительности 95–100% и специфичности от 70 до 85%.

Одним из вспомогательных методов в диагностике меланомы кожи является технология спектрофотометрического внутрикожного анализа SIAscope (Великобритания), основанная на разнице оптических свойств компонентов кожи. Инструмент позволяет провести оценку меланоцитарных новообразований кожи путём анализа содержания меланина [28]; даёт возможность визуализировать кожные структуры в высоком качестве, определять сосудистые и пигментные особенности исследуемого участка с последующим формированием компьютерного изображения. При анализе 348 образований, исследованных

с помощью SIAscope, отмечены чувствительность 83% и специфичность 80% [29]. По данным показателям метод значительно уступает эпифлуоресцентной микроскопии.

К неинвазивным способам, позволяющим провести дифференциальную диагностику меланоцитарных новообразований и выявить меланому на ранних стадиях, можно отнести конфокальную лазерную сканирующую микроскопию (confocal laser scanning microscopy, CLSM) с возможными вариантами проведения в режиме реального времени *in vivo* (отражательная конфокальная микроскопия) и *ex vivo* (флуоресцентная конфокальная микроскопия). Принцип метода основан на разнице коэффициента рефракции света от различных структур кожи. *Ex vivo* отражённый флуоресцентный свет преобразуется в электрический сигнал, передаваемый на компьютер. CLSM обеспечивает послойное сканирование и визуализацию эпидермиса, сосочкового и сетчатого слоёв дермы, клеточных структур. Метод позволяет идентифицировать типичные паттерны и цитологические особенности доброкачественных и злокачественных меланоцитарных новообразований [30]. Способность меланина отражать свет даёт возможность использовать метод CLSM для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных меланоцитарных новообразований. Чувствительность и специфичность метода для диагностики меланомы кожи достигают 93 и 76% соответственно. CLSM обладает большей точностью в диагностике беспигментной и гипопигментной меланомы, чем дерматоскопия.

В основе отражательной конфокальной микроскопии (reflectance confocal microscopy, RCM) лежит маломощная лазерная система для получения изображений кожи *in vivo* с возможностью визуализации структур до глубины сосочкового слоя дермы. Было показано, что RCM улучшает диагностическую точность при меланоме и немеланомном раке кожи, особенно в тех случаях, когда провести дифференциальную диагностику затруднительно [31]. Общая чувствительность и специфичность RCM составляют 90 и 86% соответственно.

В дифференциальной диагностике меланоцитарных образований особое место отводится оптической когерентной томографии (ОКТ), принцип действия которой основан на использовании оптического излучения ближнего инфракрасного света с возможностью увеличения исследуемого участка поражённой поверхности кожи [32]. Метод позволяет проводить сканирование в режиме реального времени с быстрым получением изображения, однако одним из его существенных недостатков является низкое разрешение изображения. Наличие меланина в меланоцитарных образованиях характеризуется неравномерным распределением на ОКТ;

дермо-эпидермальное соединение также не обнаруживается при меланоме из-за инфильтративного роста опухоли. Отсутствие чётких и однозначных критериев для оценки результатов ОКТ, которые бы позволили провести дифференциальную диагностику между доброкачественным меланоцитарным образованием и меланомой кожи, не позволяет считать её оптимальным методом для диагностики меланомы на ранней стадии. Однако в случае тонких меланом ОКТ можно использовать для измерения толщины опухоли в силу разницы структуры опухоли с окружающими коллагеновыми волокнами, что позволяет определить нижнюю границу в тонких опухолях [33].

Использование биоимпеданса перспективно с позиции дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных меланоцитарных новообразований. Уровни биоимпеданса зависят от формы и структуры клеток, их содержимого: в зависимости от этих базовых характеристик электрический импеданс будет различаться в доброкачественных и злокачественных клетках. Измерения биоимпеданса подозрительных пигментных образований проводятся как в центре поражения, так и на невовлечённом контрольном участке кожи; полученные данные затем анализируются компьютером. Чувствительность метода достигает 100% для диагностики меланомы *in situ*; даёт возможность провести дифференциальную диагностику между меланомой и доброкачественными меланоцитарными образованиями с чувствительностью 92–100% и специфичностью 67–75% [34].

Другой неинвазивный метод дифференциальной диагностики, эффективность которого всё ещё продолжает уточняться в исследованиях, – метод генетического анализа экспрессии *LINC00518* и *PRAME* для оценки риска меланомы. Так, из 330 новообразований, отрицательных по результатам теста, 99% были оставлены под динамическое наблюдение. Биопсии, выполненные в последующие 3–6 мес, не подтвердили гистопатологического диагноза меланомы кожи. В исследовании чувствительность генетического аппликационного теста составила 95%, специфичность – 91%, также было отмечено снижение числа необоснованных биопсий [35].

К неинвазивным, быстровыполнимым и недорогим методам относится рамановская спектроскопия – перспективная для дифференциальной диагностики доброкачественных и злокачественных меланоцитарных образований кожи, продемонстрировавшая в исследованиях потенциал для скрининга злокачественных новообразований кожи *in vivo* [36]. В исследовании X. Feng и соавт. [37] описана возможность рамановской спектроскопии в дифференциальной диагностике различных видов рака кожи, что в конечном итоге уменьшает число ненужных

биопсий. В работе показано, что такие биомаркеры, как коллаген и триолеин, являются наиболее важными с позиции спектральных различий между меланомой кожи, диспластическими невусами, а также между немеланомным раком кожи и нормальной кожей [38].

Безусловно, каждый специалист должен помнить, что неинвазивные методы диагностики могут сыграть значимую вспомогательную роль, но они не могут с абсолютной точностью помочь определить доброкачественность или злокачественность процесса. Они помогают ответить специалисту на вопрос, стоит ли делать биопсию в настоящий момент или нет.

В современной практике специалисты могут использовать целый ряд различных методов биопсии исходя из своих предпочтений и квалификации, показаний/противопоказаний, особенностей локализации и размеров образования. Аналитические исследования американских коллег показывают рост числа проводимых биопсий в среднем на 6% в год [39]. Авторы отмечают, что растущее число биопсий может быть связано как с онконастороженностью системы здравоохранения в отношении меланомы, так и с увеличением заболеваемости меланомой. Необходимы дополнительные исследования для дальнейшего уточнения взаимосвязи между скринингом меланомы, заболеваемостью и смертностью [39].

Среди методов частичной биопсии наибольшее распространение получили панч-биопсия (punch biopsy) и шейв-биопсия (shave biopsy). Методы считаются достаточно простыми в выполнении и не занимают много времени, если проводить сравнение с эксцизионной биопсией. Тем не менее в исследовании S. de Menezes и соавт. [40] показано, что для окончательного удаления опухоли потребовалось по три процедуры вместо двух в 34% панч-биопсий, 17% shave-биопсий и всего 5% эксцизионных биопсий. Таким образом, использование частичной биопсии в рамках диагностики меланомы кожи приводит к необходимости выполнения дополнительной процедуры для окончательного иссечения образования. Однако при крупных очагах поражения, на акральных участках или в других сложных местах, где эксцизионная биопсия может привести к нежелательным функциональным или косметическим результатам, а также у пациентов, имеющих противопоказания к выполнению эксцизионной биопсии, частичные биопсии имеют явное преимущество.

Выявление различий в исходах на основании типа проведённой биопсии, выполненной с целью диагностики меланомы кожи, имеет большое клиническое значение. В метаанализе R. Shellenberger и соавт. [41] проанализированы клинические исходы в зависимости от типа проведённой биопсии: смертность от меланомы, смертность от других причин, толщина опухоли по Бреслоу, рецидив

меланомы. Показано, что единственным статистически значимым различием стало увеличение смертности от других причин при выполнении панч-биопсии в целях диагностики меланомы. Данную разницу в исследовании объяснить не удалось.

Метод shave-биопсии – доступный, экономически рентабельный и малозатратный по времени. Основной недостаток shave-биопсии связан с возможными неточностями в оценке глубины инвазии опухоли, что приведёт к ошибкам в установлении стадии заболевания, повлияет на выбор терапии и окажет негативное влияние на прогноз для пациента. По данным литературы, shave-биопсия стала чаще использоваться для диагностики инвазивной меланомы, а не только для меланомы *in situ* или подозрительных новообразований. Основными причинами роста частоты использования метода авторы считают скорость выполнения процедуры и её низкую стоимость. Вероятность ложноотрицательных диагнозов при использовании shave-биопсии меньше, чем при панч-биопсии, но выше чем при выполнении эксцизионной биопсии [42, 43].

В настоящее время «золотым стандартом» для дифференциальной диагностики меланоцитарных новообразований по-прежнему остается эксцизионная биопсия с последующим гистологическим изучением биоптата [44]. Основными преимуществами метода является возможность получения полной гистологической картины, определения толщины по Бреслоу, уровня инвазии по Кларку и индекса митотической активности. Результаты, полученные при эксцизионной биопсии, помогают определить стадию заболевания, решить вопрос о необходимости биопсии сторожевого лимфатического узла [45].

С целью повышения точности диагностики и выбора оптимального способа лечения используется анализ генов *NRAS* и *BRAF* [46]. Метод стал рутинным способом оценки меланомы, что особенно важно для прогноза и перспективы использования тех или иных способов лечения. Изучение геномных мутаций и открытие генов *MC1R*, *CDKN2A* и *CDK4*, а также *PPP6C*, *RAC1*, *SNX31* и сигнальных путей *RAS/RAF/MEK/ERK*, *PPP6C*, *RAC1*, *SNX31* позволило по-новому взглянуть на патогенез меланомы, возможности и перспективы лечения [47–49].

Клинический интерес с прогностической точки зрения представляют биомаркеры (онкомаркеры). Наиболее известным онкомаркером метастатической меланомы является лактатдегидрогеназа (ЛДГ) сыворотки, используемая в определении стадии меланомы [50]. В недавних исследованиях было показано, что повышенные титры ЛДГ коррелируют с низким уровнем ответа на анти-PD-1-терапию и низкими показателями выживаемости [51]. ЛДГ относится к неспецифическим, достаточно распространённым биомаркерам при других заболеваниях различной

этиологии, тогда как кальцийсвязывающий белок S100B считается специфическим и надёжным иммуногистохимическим маркером меланомы. Показано, что уровни S100B в сыворотке коррелируют со стадией меланомы [52]. В исследованиях E. Deckers и соавт. [53] белок S100B был повышен у 71%, а ЛДГ – у 21% пациентов с впервые диагностированной меланомой IV стадии, причём все пациенты, имеющие повышенный уровень ЛДГ, также имели и повышение S100B. Тем не менее ЛДГ оказался лучшим показателем для определения выживаемости. Объяснением этому может служить то, что S100B и ЛДГ связаны с разными аспектами поражения. Когда уровень ЛДГ повышается, болезнь уже находится на последних стадиях, на которых развивается некроз опухоли. А уровень S100B повышен на более ранней стадии заболевания, когда некроз опухоли ещё отсутствует. S100B, как утверждается в исследовании, скорее, является маркером прогрессирования болезни, а ЛДГ – показателем некроза опухоли.

Потенциальным неинвазивным маркером в диагностике меланомы признают циркулирующие микроРНК (microRNA) из-за их стабильности даже при нарушении правил забора крови, неправильных условиях обработки и выделения образцов, поскольку microRNA расположены в экзосомах и связаны с защитными белками (AGO2 и нуклеофозмин). Некоторые исследования описывают возможность использования microRNA сыворотки и плазмы в качестве дополнительного инструмента для прогноза, определения вероятности метастатического исхода и ответа на терапию [54]. По данным других исследований, зависимости между уровнем экспрессии microRNA и способностью меланомы к метастазированию не обнаружено [55].

В недавних исследованиях цифровой диагностики кожи были использованы сверхточные нейронные сети (convolutional neural network, CNN) для классификации изображений меланомы и невусов, достигнута точность, сопоставимая с точностью дерматологов [56]. Показано, что нейронная сеть может определить вероятность злокачественной трансформации меланоцитарного образования [57]. Обучение нейронной сети происходило по изображениям, которые были подтверждены биопсией [58]; 134 изображения были отправлены на анализ дерматологам из разных немецких клиник, аналогичное количество изображений анализировала нейронная сеть. Состав изображений: 50% – меланомы, 50% – невусы, о чем дерматологи были проинформированы. Специалистам было предложено принять решение о доброкачественности или злокачественности процесса. По итогу исследования дерматологи с большим клиническим опытом показали чувствительность и специфичность 63,2 и 65,2%, молодые специалисты – 68,9 и 58%, а CNN – 82,3 и 77,9% соответственно [59].

Результаты исследований показывают, что для обучения нейронных сетей важно не количество изображений, а качество загружаемых данных. Описанные достижения можно считать революционными, способными вывести вопрос ранней диагностики меланомы на совершенно новый уровень. Безусловно, такие методики не могут заменить взгляд врача-дерматолога, но могут успешно помогать в клинической практике: учитывая, что более 35% пациентов имеют нескольких нозологий одновременно, такие перспективные технологии смогли бы в будущем быстро и эффективно помогать специалисту решать диагностические задачи [60]. Возможности искусственного интеллекта предлагается использовать только после того, как врач поставит свой клинический диагноз с целью исключения предвзятости.

Заключение

Создаваемые и совершенствуемые методы дифференциальной диагностики становятся все более ориентированными на практическое применение; повышается их доступность как для дерматологов, так и для врачей первичного звена. Конечно, каждый из описанных методов требует высокой квалификации и опыта специалиста. Необходимо совершенствовать и унифицировать критерии, позволяющие максимально рано поставить диагноз при использовании тех или иных методов. Перспективным является факт внедрения в будущем искусственного интеллекта в практическую деятельность врачей. Непрерывная разработка новых методов и совершенствование уже используемых в долгосрочной перспективе позволит в максимально короткие сроки определить доброкачественность или злокачественность меланоцитарного новообразования, уменьшить число необоснованных биопсий, снизить затраты на диагностику и лечение пациентов со стороны системы здравоохранения. Разрабатываемые упрощенные алгоритмы для интерпретации результатов дадут возможность широко использовать неинвазивные методики врачам общей практики для ранней диагностики меланомы, снижения заболеваемости и смертности среди групп риска.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zalaudek I., Manzo M., Savarese I., Docimo G., Ferrara G., Argenziano G. The morphologic universe of melanocytic nevi. *Semin Cutan Med Surg.* 2009;28(3):149-56.
2. Huang J.M., Chikeka I., Hornyak T.J. Melanocytic nevi and the genetic and epigenetic control of oncogene-induced senescence. *Dermatol Clin.* 2017;35(1):85-93. doi: 10.1016/j.det.2016.08.00.
3. Levy R., Lara-Corrales I. Melanocytic nevi in children: A review. *Pediatr Ann.* 2016;45(8):e293-8. doi: 10.3928/19382359-20160720-07.
4. Олисова О.Ю., Андреева Е.В. Еще раз о проблеме гиперпигментации // *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2014;17(2):20-4.
5. Олисова О.Ю., Владимиров Е.В., Бабушкин А.М. Кожа и солнце // *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2012;15(6):57-62.
6. Pampena R., Kyrgidis A., Lallas A., Moscarella E., Argenziano G., Longo C. A meta-analysis of nevus-associated melanoma: Prevalence and practical implications. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(5):938-45.e4. doi: 10.1016/j.jaad.2017.06.149.
7. Sheen Y.S., Liao Y.H., Lin M.H., Chen J.S., Liao J.Y., Liang C.W., et al. Clinicopathological features and prognosis of patients with de novo versus nevus-associated melanoma in Taiwan. *PLoS One.* 2017;12(5):e0177126.
8. Shain A.H., Bastian B.C. From melanocytes to melanomas. *Nat Rev Cancer.* 2016;16(6):345-58. doi: 10.1038/nrc.2016.37.
9. Wolner Z.J., Yelamos O., Liopyris K., Rogers T., Marchetti M.A., Marghoob A.A. Enhancing skin cancer diagnosis with dermoscopy. *Dermatol Clin.* 2017;35(4):417-37. doi: 10.1016/j.det.2017.06.003.
10. Piccolo D., Ferrari A., Peris K., Diadone R., Ruggeri B., Chimenti S. Dermoscopic diagnosis by a trained clinician vs. a clinician with minimal dermoscopy training vs. computer-aided diagnosis of 341 pigmented skin lesions: a comparative study. *Br J Dermatol.* 2002;147(3):481-6.
11. Weber P., Tschandl P., Sinz C., Kittler H. Dermatoscopy of neoplastic skin lesions: recent advances, updates, and revisions. *Curr Treat Options Oncol.* 2018;19(11):56. doi: 10.1007/s11864-018-0573-6.
12. Dolianitis C., Kelly J., Wolfe R., Simpson P. Comparative performance of 4 dermoscopic algorithms by nonexperts for the diagnosis of melanocytic lesions. *Arch Dermatol.* 2005;141(8):1008-14.
13. Carrera C., Marchetti M.A., Dusza S.W., Argenziano G., Braun R.P., Halpern A.C., et al. Validity and reliability of dermoscopic criteria used to differentiate nevi from melanoma: A web-based International Dermoscopy Society Study. *JAMA Dermatol.* 2016;152(7):798-806. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.0624.
14. Rigel D.S., Friedman R.J. The rationale of the ABCDs of early melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 1993;29(6):1060-1. doi: 10.1016/s0190-9622(08)82059-2.
15. Thomas L., Tranchand P., Berard F., Secchi T., Colin C., Moulin G. Semiological value of ABCDE criteria in the diagnosis of cutaneous pigmented tumors. *Dermatology.* 1998;197(1):11-7. doi: 10.1159/000017969.
16. Chamberlain A.J., Fritsch L., Kelly J.W. Nodular melanoma: patients' perceptions of presenting features and implications for earlier detection. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48(5):694-701. doi: 10.1067/mjd.2003.216.
17. Menzies S.W., Ingvar C., Crotty K.A., McCarthy W.H. Frequency and morphologic characteristics of invasive melanomas lacking specific surface microscopic features. *Arch Dermatol.* 1996;132(10):1178-82.
18. Henning J.S., Dusza S.W., Wang S.Q., Marghoob A.A., Rabinovitz H.S., Polsky D., Kopf A.W. The CASH (color, architecture, symmetry, and homogeneity) algorithm for dermoscopy. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(1):45-52. doi: 10.1016/j.jaad.2006.09.003.
19. Unlu E., Akay B.N., Erdem C. Comparison of dermoscopic diagnostic algorithms based on calculation: The ABCD rule of dermoscopy, the seven-point checklist, the three-point checklist and the CASH algorithm in dermoscopic evaluation of melanocytic lesions. *J Dermatol.* 2014;41(7):598-603. doi: 10.1111/1346-8138.12491.
20. Argenziano G., Fabbrocini G., Carli P., De Giorgi V., Sammarco E., Delfino M. Epiluminescence microscopy for the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. Comparison of the ABCD rule of dermoscopy and a new 7-point checklist based on pattern analysis. *Arch Dermatol.* 1998;134(12):1563-70. doi: 10.1001/archderm.134.12.1563.
21. Haenssle H.A., Krueger U., Vente C., Thoms K.M., Bertsch H.P., Zutt M., et al. Results from an observational trial: digital epiluminescence microscopy follow-up of atypical nevi increases the sensitivity and the chance of success of conventional dermoscopy in detecting melanoma. *J Invest Dermatol.* 2006;126(5):980-5.

22. Argenziano G., Mordente I., Ferrara G., Sgambato A., Annesse P., Zalaudek I. Dermoscopic monitoring of melanocytic skin lesions: clinical outcome and patient compliance vary according to follow-up protocols. *Br J Dermatol.* 2008;159(2):331-6.
23. Skvara H., Teban L., Fiebigger M., Binder M., Kittler H. Limitations of dermoscopy in the recognition of melanoma. *Arch Dermatol.* 2005;141(2):155-60.
24. Deinlein T., Michor C., Hofmann-Wellenhof R., Schmid-Zalaudek K., Fink-Puches R. The importance of total-body photography and sequential digital dermatoscopy for monitoring patients at increased melanoma risk. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2020;18(7):692-7. doi: 10.1111/ddg.14158.
25. Salerni G., Carrera C., Lovatto L., Marti-Laborda R.M., Isern G., Palou J., et al. Characterization of 1152 lesions excised over 10 years using total-body photography and digital dermatoscopy in the surveillance of patients at high risk for melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(5):836-45.
26. March J., Hand M., Grossman D. Practical application of new technologies for melanoma diagnosis: Part I. Noninvasive approaches. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(6):929-41. doi: 10.1016/j.jaad.2015.02.1138.
27. Shrivastava V., Bailin P., Elliott J., Bacnik E., Gastman B., Bergfeld W., et al. Histopathologic correlation of high-risk MelaFind™ lesions: a 3-year experience from a high-risk pigmented lesion clinic. *Int J Dermatol.* 2019;58(5):569-76. doi: 10.1111/ijd.14336.
28. Emery J.D., Hunter J., Hall P.N., Watson A.J., Moncrieff M., Walter F.M. Accuracy of SIAscopy for pigmented skin lesions encountered in primary care: development and validation of a new diagnostic algorithm. *BMC Dermatol.* 2010;10:9. doi: 10.1186/1471-5945-10-9.
29. Sgouros D., Lallas A., Julian Y., Rigopoulos D., Zalaudek I., Longo C., et al. Assessment of SIAscopy in the triage of suspicious skin tumours. *Skin Res Technol.* 2014;20(4):440-4. doi: 10.1111/srt.12138.
30. Hartmann D., Krammer S., Ruini C., Ruzicka T., von Braunmühl T. Correlation of histological and ex-vivo confocal tumor thickness in malignant melanoma. *Lasers Med Sci.* 2016;31(5):921-7. doi: 10.1007/s10103-016-1936-5.
31. Alarcon I., Carrera C., Puig S., Malvehy J. Utilidad clínica de la microscopia confocal de reflectancia en el manejo del lentigo maligno melanoma. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105:e13-7.
32. Shu X., Beckmann L., Zhang H. Visible-light optical coherence tomography: a review. *J Biomed Opt.* 2017;22(12):1-14. doi: 10.1117/1.JBO.22.12.121707.
33. Sattler E., Kastle R., Welzel J. Optical coherence tomography in dermatology. *J Biomed Opt.* 2013;18(6):061224.
34. Aberg P., Nicander I., Hansson J., Geladi P., Holmgren U., Ollmar S. Skin cancer identification using multifrequency electrical impedance—a potential screening tool. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2004;51(12):2097-102.
35. Ferris L.K., Gerami P., Skelsey M.K., Peck G., Hren C., Gorman C., et al. Real-world performance and utility of a noninvasive gene expression assay to evaluate melanoma risk in pigmented lesions. *Melanoma Res.* 2018;28(5):478-82. doi: 10.1097/CMR.0000000000000478.
36. Schmalzlin E., Moralejo B., Gersonde I., Schleusener J., Darvin M.E., Thiede G., Roth M.M. Nonscanning large-area Raman imaging for ex vivo/in vivo skin cancer discrimination. *J Biomed Opt.* 2018;23(10):1-11. doi: 10.1117/1.JBO.23.10.105001.
37. Feng X., Moy A.J., Nguyen H.T.M., Zhang Y., Zhang J., Fox M.C., et al. Raman biophysical markers in skin cancer diagnosis. *J Biomed Opt.* 2018;23(5):1-10. doi: 10.1117/1.JBO.23.5.057002.
38. Shain A.H., Bastian B.C. From melanocytes to melanomas. *Nat Rev Cancer.* 2016;16(6):345-58. doi: 10.1038/nrc.2016.37.
39. Weinstock M.A., Lott J.P., Wang Q., Titus L.J., Onega T., Nelson H.D., et al. Skin biopsy utilization and melanoma incidence among Medicare beneficiaries. *Br J Dermatol.* 2017;176(4):949-54. doi: 10.1111/bjd.15077.
40. de Menezes S.L., Wolfe R., Kelly J.W., Farrugia H., Mar V.J. Think before you shave: Factors influencing choice of biopsy technique for invasive melanoma and effect on definitive management. *Australas J Dermatol.* 2020;61(2):134-9. doi: 10.1111/ajd.13227.
41. Shellenberger R.A., Fayyaz F., Sako Z., Schaeffer M., Tawagi K., Scheidel C., Nabhan M. Impact of biopsy technique on clinically important outcomes for cutaneous melanoma: A systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2020;4(4):373-83. doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2020.04.005.
42. Farberg A.S., Rigel D.S. A comparison of current practice patterns of US dermatologists versus published guidelines for the biopsy, initial management, and follow up of patients with primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(6):1193-7. e1. doi: 10.1016/j.jaad.2016.07.051.
43. de Menezes S.L., Kelly J.W., Wolfe R., Farrugia H., Mar V.J. The increasing use of shave biopsy for diagnosing invasive melanoma in Australia. *Med J Aust.* 2019;211(5):213-8. doi: 10.5694/mja2.50289.
44. Pavri S.N., Clune J., Ariyan S., Narayan D. Malignant melanoma: beyond the basics. *Plast Reconstr Surg.* 2016;138(2):e330-40. doi: 10.1097/PRS.0000000000002367.
45. Zuluaga-Sepulveda M.A., Arellano-Mendoza I., Ocampo-Canadiani J. Update on surgical treatment of primary and metastatic cutaneous melanoma. *Cir Cir.* 2016;84(1):77-84. doi: 10.1016/j.circir.2015.06.020.
46. Kinsler V.A., O'Hare P., Bulstrode N., Calonje J.E., Chong W.K., Hargrave D., et al. Melanoma in congenital melanocytic naevi. *Br J Dermatol.* 2017;176(5):1131-43. doi: 10.1111/bjd.15301.
47. Rivero M., Montagnani V., Stecca B. KLF4 is regulated by RAS/RAF/MEK/ERK signaling through E2F1 and promotes melanoma cell growth. *Oncogene.* 2017;36(23):3322-33. doi: 10.1038/ncr.2016.481.
48. Malicherova B., Burjanivova T., Minarikova E., Kasubova I., Pecova T., Bobrovska M., et al. Detection of driver mutations in FFPE samples from patients with verified malignant melanoma. *Neoplasma.* 2019;66(1):33-8. doi: 10.4149/neo_2018_180115N31.
49. Xia J., Jia P., Hutchinson K.E., Dahlman K.B., Johnson D., Sosman J., et al. A meta-analysis of somatic mutations from next generation sequencing of 241 melanomas: a road map for the study of genes with potential clinical relevance. *Mol Cancer Ther.* 2014;13(7):1918-28. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-13-0804.
50. Gershenwald J.E., Scolyer R.A., Hess K.R., Sondak V.K., Long G.V., Ross M.I., et al.; for members of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Expert Panel and the International Melanoma Database and Discovery Platform. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(6):472-92. doi: 10.3322/caac.21409.
51. Nosrati A., Tsai K.K., Goldinger S.M., Tumei P., Grimes B., Loo K., et al. Evaluation of clinicopathological factors in PD-1 response: derivation and validation of a prediction scale for response to PD-1 monotherapy. *Br J Cancer.* 2017;116(9):1141-7. doi: 10.1038/bjc.2017.70.
52. Wevers K.P., Kruijff S., Bastiaannet E., Muller Kobold A.C., Hoekstra H.J. S-100B: a stronger prognostic biomarker than LDH in stage IIIB-C melanoma. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(8):2772-9. doi: 10.1245/s10434-013-2949-y.
53. Deckers E.A., Kruijff S., Brouwers A.H., van der Steen K., Hoekstra H.J., Thompson J.F., et al. The association between active tumor volume, total lesion glycolysis and levels of S-100B and LDH in stage IV melanoma patients. *Eur J Surg Oncol.* 2020;S0748-7983(20)30637-5. doi: 10.1016/j.ejso.2020.07.011.
54. Mumford S.L., Towler B.P., Pashler A.L., Gilleard O., Martin Y., Newbury S.F. Circulating MicroRNA biomarkers in melanoma: tools and challenges in personalised medicine. *Biomolecules.* 2018;8(2):21. doi: 10.3390/biom8020021.
55. Швецова Ю.И., Палкина Н.В., Аксененко М.Б., Рукша Т.Г. Изменения экспрессии микроРНК при меланоцитарных новообразованиях кожи // *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2015;18(3):6-9.

56. Haenssle H.A., Fink C., Schneiderbauer R., Toberer F., Buhl T., Blum A., et al. Man against machine: diagnostic performance of a deep learning convolutional neural network for dermoscopic melanoma recognition in comparison to 58 dermatologists. *Ann Oncol.* 2018;29(8):1836-42.
57. Sondermann W., Utikal J.S., Enk A.H., Schadendorf D., Klode J., Hauschild A., et al. Prediction of melanoma evolution in melanocytic nevi via artificial intelligence: A call for prospective data. *Eur J Cancer.* 2019;119:30-4. doi: 10.1016/j.ejca.2019.07.009.
58. Elmore J.G., Barnhill R.L., Elder D.E., Longton G.M., Pepe M.S., Reisch L.M., et al. Pathologists diagnosis of invasive melanoma and melanocytic proliferations: observer accuracy and reproducibility study. *BMJ.* 2017;357:j2813. doi: 10.1136/bmj.j2813.
59. Brinker T.J., Hekler A., Enk A.H., Berking C., Haferkamp S., Hauschild A., et al. Deep neural networks are superior to dermatologists in melanoma image classification. *Eur J Cancer.* 2019;119:11-7. doi: 10.1016/j.ejca.2019.05.023.
60. Сергеев Ю.Ю., Олисова О.Ю. Анализ обращаемости на дерматоскопический осмотр // *Российский журнал кожных и венерических болезней.* 2016;19(2):107.
14. Rigel DS, Friedman RJ. The rationale of the ABCDs of early melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 1993;29(6):1060-1. doi: 10.1016/s0190-9622(08)82059-2.
15. Thomas L, Tranchand P, Berard F, Secchi T, Colin C, Moulin G. Semiological value of ABCDE criteria in the diagnosis of cutaneous pigmented tumors. *Dermatology.* 1998;197(1):11-7. doi: 10.1159/000017969.
16. Chamberlain AJ, Fritschi L, Kelly JW. Nodular melanoma: patients' perceptions of presenting features and implications for earlier detection. *J Am Acad Dermatol.* 2003;48(5):694-701. doi: 10.1067/mjd.2003.216.
17. Menzies SW, Ingvar C, Crotty KA, McCarthy WH. Frequency and morphologic characteristics of invasive melanomas lacking specific surface microscopic features. *Arch Dermatol.* 1996;132(10):1178-82.
18. Henning JS, Dusza SW, Wang SQ, Marghoob AA, Rabinovitz HS, Polsky D, Kopf AW. The CASH (color, architecture, symmetry, and homogeneity) algorithm for dermoscopy. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(1):45-52. doi: 10.1016/j.jaad.2006.09.003.
19. Unlu E, Akay BN, Erdem C. Comparison of dermatoscopic diagnostic algorithms based on calculation: The ABCD rule of dermoscopy, the seven-point checklist, the three-point checklist and the CASH algorithm in dermatoscopic evaluation of melanocytic lesions. *J Dermatol.* 2014;41(7):598-603. doi: 10.1111/1346-8138.12491.
20. Argenziano G, Fabbrocini G, Carli P, De Giorgi V, Sammarco E, Delfino M. Epiluminescence microscopy for the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. Comparison of the ABCD rule of dermoscopy and a new 7-point checklist based on pattern analysis. *Arch Dermatol.* 1998;134(12):1563-70. doi: 10.1001/archderm.134.12.1563.
21. Haenssle HA, Krueger U, Vente C, Thoms KM, Bertsch HP, Zutt M, et al. Results from an observational trial: digital epiluminescence microscopy follow-up of atypical nevi increases the sensitivity and the chance of success of conventional dermoscopy in detecting melanoma. *J Invest Dermatol.* 2006;126(5):980-5.
22. Argenziano G, Mordente I, Ferrara G, Sgambato A, Annese P, Zalaudek I. Dermoscopic monitoring of melanocytic skin lesions: clinical outcome and patient compliance vary according to follow-up protocols. *Br J Dermatol.* 2008;159(2):331-6.
23. Skvara H, Teban L, Fiebigler M, Binder M, Kittler H. Limitations of dermoscopy in the recognition of melanoma. *Arch Dermatol.* 2005;141(2):155-60.
24. Deinlein T, Michor C, Hofmann-Wellenhof R, Schmid-Zalaudek K, Fink-Puches R. The importance of total-body photography and sequential digital dermoscopy for monitoring patients at increased melanoma risk. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2020;18(7):692-7. doi: 10.1111/ddg.14158.
25. Salerni G, Carrera C, Lovatto L, Marti-Laborda RM, Isern G, Palou J, et al. Characterization of 1152 lesions excised over 10 years using total-body photography and digital dermoscopy in the surveillance of patients at high risk for melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2012;67(5):836-45.
26. March J, Hand M, Grossman D. Practical application of new technologies for melanoma diagnosis: Part I. Noninvasive approaches. *J Am Acad Dermatol.* 2015;72(6):929-41. doi: 10.1016/j.jaad.2015.02.1138.
27. Shrivastava V, Bailin P, Elliott J, Bacnik E, Gastman B, Bergfeld W, et al. Histopathologic correlation of high-risk MelaFind™ lesions: a 3-year experience from a high-risk pigmented lesion clinic. *Int J Dermatol.* 2019;58(5):569-76. doi: 10.1111/ijd.14336.
28. Emery JD, Hunter J, Hall PN, Watson AJ, Moncrieff M, Walter FM. Accuracy of SIAscopy for pigmented skin lesions encountered in primary care: development and validation of a new diagnostic algorithm. *BMC Dermatol.* 2010;10:9. doi: 10.1186/1471-5945-10-9.
29. Sgouros D, Lallas A, Julian Y, Rigopoulos D, Zalaudek I, Longo C, Moscarella E, Simonetti V, Argenziano G. Assessment of SIAscopy in the triage of suspicious skin tumours. *Skin Res Technol.* 2014;20(4):440-4. doi: 10.1111/srt.12138.
1. Zalaudek I, Manzo M, Savarese I, Docimo G, Ferrara G, Argenziano G. The morphologic universe of melanocytic nevi. *Semin Cutan Med Surg.* 2009;28(3):149-56.
2. Huang JM, Chikela I, Hornyak TJ. Melanocytic nevi and the genetic and epigenetic control of oncogene-induced senescence. *Dermatol Clin.* 2017;35(1):85-93. doi: 10.1016/j.det.2016.08.00
3. Levy R, Lara-Corrales I. Melanocytic nevi in children: A review. *Pediatr Ann.* 2016;45(8):e293-8. doi: 10.3928/19382359-20160720-07.
4. Olishova OYu, Andreeva EV. Once more about hyperpigmentation. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2014;17(2):20-4. (in Russian)
5. Olishova OYu, Vladimirova EV, Babushkin AM. The skin and the sun // *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2012;15(6):57-62.
6. Pampena R, Kyrgidis A, Lallas A, Moscarella E, Argenziano G, Longo C. A meta-analysis of nevus-associated melanoma: Prevalence and practical implications. *J Am Acad Dermatol.* 2017;77(5):938-45.e4. doi: 10.1016/j.jaad.2017.06.149.
7. Sheen YS, Liao YH, Lin MH, Chen JS, Liao JY, Liang CW, et al. Clinicopathological features and prognosis of patients with de novo versus nevus-associated melanoma in Taiwan. *PLoS One.* 2017;12(5):e0177126.
8. Shain AH, Bastian BC. From melanocytes to melanomas. *Nat Rev Cancer.* 2016;16(6):345-58. doi: 10.1038/nrc.2016.37.
9. Wolner ZJ, Yelamos O, Liopyris K, Rogers T, Marchetti MA, Marghoob AA. Enhancing skin cancer diagnosis with dermoscopy. *Dermatol Clin.* 2017;35(4):417-37. doi: 10.1016/j.det.2017.06.003.
10. Piccolo D, Ferrari A, Peris K, Diadone R, Ruggeri B, Chimenti S. Dermoscopic diagnosis by a trained clinician vs. a clinician with minimal dermoscopy training vs. computer-aided diagnosis of 341 pigmented skin lesions: a comparative study. *Br J Dermatol.* 2002;147(3):481-6.
11. Weber P, Tschandl P, Sinz C, Kittler H. Dermatoscopy of neoplastic skin lesions: recent advances, updates, and revisions. *Curr Treat Options Oncol.* 2018;19(11):56. doi: 10.1007/s11864-018-0573-6.
12. Dolianitis C, Kelly J, Wolfe R, Simpson P. Comparative performance of 4 dermoscopic algorithms by nonexperts for the diagnosis of melanocytic lesions. *Arch Dermatol.* 2005;141(8):1008-14.
13. Carrera C, Marchetti MA, Dusza SW, Argenziano G, Braun RP, Halpern AC, et al. Validity and reliability of dermoscopic criteria used to differentiate nevi from melanoma: A web-based International Dermoscopy Society Study. *JAMA Dermatol.* 2016;152(7):798-806. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.0624.

REFERENCES

30. Hartmann D, Krammer S, Ruini C, Ruzicka T, von Braunmuhl T. Correlation of histological and ex-vivo confocal tumor thickness in malignant melanoma. *Lasers Med Sci.* 2016;31(5):921-7. doi: 10.1007/s10103-016-1936-5.
31. Alarcon I, Carrera C, Puig S, Malvehy J. Utilidad clínica de la microscopia confocal de reflectancia en el manejo del lentigo maligno melanoma. *Actas Dermosifiliogr.* 2014;105:e13-7.
32. Shu X, Beckmann L, Zhang H. Visible-light optical coherence tomography: a review. *J Biomed Opt.* 2017;22(12):1-14. doi: 10.1117/1.JBO.22.12.121707.
33. Sattler E, Kastle R, Welzel J. Optical coherence tomography in dermatology. *J Biomed Opt.* 2013;18(6):061224.
34. Aberg P, Nicander I, Hansson J, Geladi P, Holmgren U, Ollmar S. Skin cancer identification using multifrequency electrical impedance—a potential screening tool. *IEEE Trans Biomed Eng.* 2004;51(12):2097-102.
35. Ferris LK, Gerami P, Skelsey MK, Peck G, Hren C, Gorman C, et al. Real-world performance and utility of a noninvasive gene expression assay to evaluate melanoma risk in pigmented lesions. *Melanoma Res.* 2018;28(5):478-82. doi: 10.1097/CMR.0000000000000478.
36. Schmalzlin E, Moralejo B, Gersonde I, Schleusener J, Darvin ME, Thiede G, Roth MM. Nonscanning large-area Raman imaging for ex vivo/in vivo skin cancer discrimination. *J Biomed Opt.* 2018;23(10):1-11. doi: 10.1117/1.JBO.23.10.105001.
37. Feng X, Moy AJ, Nguyen HTM, Zhang Y, Zhang J, Fox MC, et al. Raman biophysical markers in skin cancer diagnosis. *J Biomed Opt.* 2018;23(5):1-10. doi: 10.1117/1.JBO.23.5.057002.
38. Shain AH, Bastian BC. From melanocytes to melanomas. *Nat Rev Cancer.* 2016;16(6):345-58. doi: 10.1038/nrc.2016.37.
39. Weinstock MA, Lott JP, Wang Q, Titus LJ, Onega T, Nelson HD, et al. Skin biopsy utilization and melanoma incidence among Medicare beneficiaries. *Br J Dermatol.* 2017;176(4):949-54. doi: 10.1111/bjd.15077.
40. de Menezes SL, Wolfe R, Kelly JW, Farrugia H, Mar VJ. Think before you shave: Factors influencing choice of biopsy technique for invasive melanoma and effect on definitive management. *Australas J Dermatol.* 2020;61(2):134-9. doi: 10.1111/ajd.13227.
41. Shellenberger RA, Fayyaz F, Sako Z, Schaeffer M, Tawagi K, Scheidel C, Nabhan M. Impact of biopsy technique on clinically important outcomes for cutaneous melanoma: A systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2020;4(4):373-83. doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2020.04.005.
42. Farberg AS, Rigel DS. A comparison of current practice patterns of US dermatologists versus published guidelines for the biopsy, initial management, and follow up of patients with primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2016;75(6):1193-7.e1. doi: 10.1016/j.jaad.2016.07.051.
43. de Menezes SL, Kelly JW, Wolfe R, Farrugia H, Mar VJ. The increasing use of shave biopsy for diagnosing invasive melanoma in Australia. *Med J Aust.* 2019;211(5):213-8. doi: 10.5694/mja2.50289.
44. Pavri SN, Clune J, Ariyan S, Narayan D. Malignant melanoma: beyond the basics. *Plast Reconstr Surg.* 2016;138(2):e330-40. doi: 10.1097/PRS.0000000000002367.
45. Zuluaga-Sepulveda MA, Arellano-Mendoza I, Ocampo-Candiani J. Update on surgical treatment of primary and metastatic cutaneous melanoma. *Cir Cir.* 2016;84(1):77-84. doi: 10.1016/j.cir.2015.06.020.
46. Kinsler VA, O'Hare P, Bulstrode N, Calonje JE, Chong WK, Hargrave D, et al. Melanoma in congenital melanocytic naevi. *Br J Dermatol.* 2017;176(5):1131-43. doi: 10.1111/bjd.15301.
47. Rivero M, Montagnani V, Stecca B. KLF4 is regulated by RAS/RAF/MEK/ERK signaling through E2F1 and promotes melanoma cell growth. *Oncogene.* 2017;36(23):3322-33. doi: 10.1038/ncr.2016.481.
48. Malicherova B, Burjanivova T, Minarikova E, Kasubova I, Pecova T, Bobrovska M, et al. Detection of driver mutations in FFPE samples from patients with verified malignant melanoma. *Neoplasma.* 2019;66(1):33-8. doi: 10.4149/neo_2018_180115N31.
49. Xia J, Jia P, Hutchinson KE, Dahlman KB, Johnson D, Sosman J, et al. A meta-analysis of somatic mutations from next generation sequencing of 241 melanomas: a road map for the study of genes with potential clinical relevance. *Mol Cancer Ther.* 2014;13(7):1918-28. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-13-0804.
50. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al.; for members of the American Joint Committee on Cancer Melanoma Expert Panel and the International Melanoma Database and Discovery Platform. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin.* 2017;67(6):472-92. doi: 10.3322/caac.21409.
51. Nosrati A, Tsai KK, Goldinger SM, Tumeh P, Grimes B, Loo K, et al. Evaluation of clinicopathological factors in PD-1 response: derivation and validation of a prediction scale for response to PD-1 monotherapy. *Br J Cancer.* 2017;116(9):1141-7. doi: 10.1038/bjc.2017.70.
52. Wevers KP, Kruijff S, Speijers MJ, Bastiaannet E, Muller Kobold AC, Hoekstra HJ. S-100B: a stronger prognostic biomarker than LDH in stage IIIB-C melanoma. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(8):2772-9. doi: 10.1245/s10434-013-2949-y.
53. Deckers EA, Kruijff S, Brouwers AH, van der Steen K, Hoekstra HJ, Thompson JF, et al. The association between active tumor volume, total lesion glycolysis and levels of S-100B and LDH in stage IV melanoma patients. *Eur J Surg Oncol.* 2020;S0748-7983(20)30637-5. doi: 10.1016/j.ejso.2020.07.011.
54. Mumford SL, Towler BP, Pashler AL, Gilleard O, Martin Y, Newbury SF. Circulating MicroRNA biomarkers in melanoma: tools and challenges in personalised medicine. *Biomolecules.* 2018;8(2):21. doi: 10.3390/biom8020021.
55. Shvetsova YuI, Palkina NV, Aksenenko MB, Ruksha TG. Changes in microRNA expression in skin melanocytic tumors. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2015;18(3):6-9. (in Russian)
56. Haenssle HA, Fink C, Schneiderbauer R, Toberer F, Buhl T, Blum A, et al. Man against machine: diagnostic performance of a deep learning convolutional neural network for dermoscopic melanoma recognition in comparison to 58 dermatologists. *Ann Oncol.* 2018;29(8):1836-42.
57. Sondermann W, Utikal JS, Enk AH, Schadendorf D, Klode J, Hauschild A, et al. Prediction of melanoma evolution in melanocytic nevi via artificial intelligence: A call for prospective data. *Eur J Cancer.* 2019;119:30-4. doi: 10.1016/j.ejca.2019.07.009.
58. Elmore JG, Barnhill RL, Elder DE, Longton GM, Pepe MS, Reisch LM, et al. Pathologists' diagnosis of invasive melanoma and melanocytic proliferations: observer accuracy and reproducibility study. *BMJ.* 2017;357:j2813. doi: 10.1136/bmj.j2813.
59. Brinker TJ, Hekler A, Enk AH, Berking C, Haferkamp S, Hauschild A, et al. Deep neural networks are superior to dermatologists in melanoma image classification. *Eur J Cancer.* 2019;119:11-7. doi: 10.1016/j.ejca.2019.05.023.
60. Sergeev YuYu, Olisova OYu. Analysis of patient attendancy on dermatoscopy examination. *Russian Journal of Skin and Venereal Diseases.* 2016;19(2):107. (in Russian)