

## Ранняя диагностика меланомы кожи с применением нескольких изображающих систем

© К.Г. Кудрин<sup>1</sup>, Е.Н. Римская<sup>2</sup>, И.А. Аполлонова<sup>2</sup>, А.П. Николаев<sup>2</sup>, Н.В. Черномырдин<sup>2,3</sup>,  
Д.С. Святославов<sup>4</sup>, Д.В. Давыдов<sup>1</sup>, И.В. Решетов<sup>1,4,¶</sup>

<sup>1</sup> Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА России,  
125371 Москва, Россия

<sup>2</sup> Московский государственный технический университет им. Н.Э. Баумана,  
105005 Москва, Россия

<sup>3</sup> Институт общей физики им. А.М. Прохорова РАН,  
119991 Москва, Россия

<sup>4</sup> Институт регенеративной медицины, Первый Московский государственный медицинский университет им.  
И.М. Сеченова,  
119991 Москва, Россия

e-mail: kudrin\_k@rambler.ru, reshetoviv@mail.ru

Поступила в редакцию 10.12.2019 г.

В окончательной редакции 03.02.2020 г.

Принята к публикации 28.02.2020 г.

Предложен комплексный подход к ранней диагностике меланомы кожи. Подход предусматривает поэтапное обследование пигментных новообразований с помощью нескольких изображающих систем. Рассмотрены особенности морфометрии клинических изображений пигментных новообразований кожи, особенности изображающих систем, основные этапы автоматизированной обработки изображений и распознавания образов при диагностике меланомы. Показаны метрологические особенности предлагаемого подхода: ошибки определения клинических параметров новообразований кожи предлагаемыми методами не превышают допустимые ошибки. В результате апробации предложенного подхода установлено, что чувствительность и специфичность используемых методов превышает 90%.

**Ключевые слова:** изображающие системы, пигментные новообразования кожи, ранняя диагностика меланомы, цифровая обработка изображений, машинное обучение.

DOI: 10.21883/OS.2020.06.49416.53-20

### Введение

Одним из самых опасных заболеваний кожи является меланома. Доля меланомы в структуре опухолевых заболеваний кожи невелика и в среднем по различным регионам мира составляет 3–5% [1,2]. Однако меланома остается главной причиной смерти онкологических больных [3]. За последние два десятилетия заболеваемость меланомой возросла [1,4,5]. Стандартизированные показатели заболеваемости меланомой кожи ежегодно увеличиваются на 3–7% [6–9]. Остро стоит проблема ранней диагностики меланомы, что подтверждается показателями пятилетней выживаемости больных [10]. Ошибки диагностики и соответственно ошибочное лечение могут приводить к развитию злокачественной опухоли [9,11].

Наиболее точным методом диагностики злокачественных новообразований является морфологическое исследование удалённых биотканей (эксцизионная биопсия опухоли) [2–7]. На ранних стадиях патологии клинические признаки недостаточно выражены и необходима дифференциальная уточняющая диагностика, с которой без инструментальных средств способны справиться только высококвалифицированные медицинские

работники [5,8]. Это приводит к ошибкам диагностики и избыточному травмированию пациентов. Наиболее информативными признаками онкопатологии являются изменения размеров, формы и цвета новообразований кожи, которые удается обнаружить только при регулярном обследовании, что возможно только при проведении регулярного скрининга. Исключить субъективный фактор и повысить точность диагностики при скрининге могут автоматизированные системы для скрининга пигментных новообразований кожи [12]. Обнаруживаемые при скрининге подозрительные новообразования должны подвергаться дополнительному обследованию с помощью различных инструментальных методов.

В онкодерматологии наиболее распространён визуальный осмотр [4,13]. Для неинвазивной уточняющей диагностики новообразований кожи наиболее часто применяются следующие методы и соответствующие им инструментальные средства: цифровая дерматоскопия [13–21], магнитно-резонансная микроскопия [22], конфокальная лазерная микроскопия [23–26], оптическая когерентная томография [27–30], ультразвуковое сканирование кожи [31–33], термометрия [34–36], флуоресцентная диагностика [37,38], спектроскопия и визуализация в терагерцовом диапазоне [39,40]).

Перечисленные методы и средства неинвазивной диагностики новообразований кожи обладают своими достоинствами и недостатками. Дерматоскопия имеет высокую чувствительность и специфичность (92.4 и 93.7% соответственно) [13–21], однако этот метод требует специальных знаний. Флуоресцентная диагностика имеет недостаточную для дифференциальной диагностики чувствительность и специфичность (87.2%, 94.8%) [37,38]. Высокочастотное ультразвуковое сканирование кожи не позволяет проводить дифференциальную диагностику из-за схожести эхографических признаков доброкачественных и злокачественных новообразований [31–33]. Исследования по применению методов конфокальной лазерной микроскопии, оптической когерентной томографии, спектроскопии и визуализации в терагерцовом диапазоне стали появляться сравнительно недавно и имеющиеся результаты пока не позволяют говорить об их диагностической эффективности по сравнению с другими методами [23–30,39,40]. Термография имеет богатую историю применения в диагностике онкологических заболеваний. Гистологически диагноз подтверждается в 94.8% случаев при меланоме кожи и только в 67.9% при доброкачественных новообразованиях кожи [34–36].

Значительный прогресс в развитии инструментальных средств способствует повышению эффективности ранней диагностики меланомы. Этому также способствует применение современных технологий обработки изображений и распознавания образов. Современная элементная база для оптической визуализации существенно подешевела и повысила свою эффективность. Выросли возможности обработки изображений в реальном масштабе времени [41–43]. Также системы визуализации доступны на большинстве мобильных платформ (смартфоны и планшеты).

В настоящей работе предлагается перспективный подход к раннему выявлению меланомы кожи на основе комбинирования нескольких диагностических каналов в рамках некоторой последовательности их применения. При этом используются методы вычислительной диагностики, позволяющие анализировать разнородную диагностическую информацию и повысить эффективность постановки диагноза.

В клинической практике накоплен значительный опыт диагностики новообразований кожи с использованием визуальных клинических признаков. Современная элементная база позволяет создать изображающие системы в видимом диапазоне. Учитывая, что одним из эффективных методов раннего обнаружения меланомы кожи является скрининг пигментных новообразований [44], целесообразно использовать современные мобильные устройства с цифровыми камерами для самостоятельного предварительного обследования населения. Прототипы таких систем появляются, и в настоящее время уже доступны мобильные приложения, помогающие пользователю в проведении самообследования [45]. Для построения полноценной мобильной системы скрининга таким приложениям не хватает количественной оценки

визуальных признаков новообразований кожи, а также метрологического обеспечения измерений. Особенности такой системы мы рассмотрим в настоящей работе.

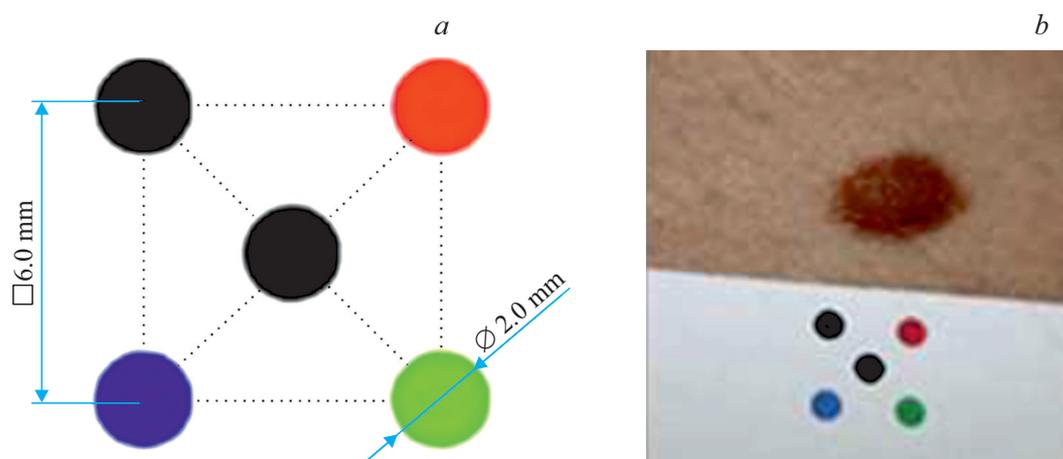
После самообследования в случае обнаружения подозрительного новообразования кожи пациенту необходимо обратиться в профильное медицинское учреждение. В популяции всё чаще встречаются люди с синдромом кожной полиневоплазии (множественные пигментные образования кожи, 20 и более). Таких пациентов сложно обследовать с помощью большинства существующих инструментальных средств. Необходимо применение систем скрининга пигментных новообразований пациента [12]. Такие системы уже используются в диагностической практике [46]. В основе их работы лежит регистрация изображений поверхности кожи в видимом диапазоне и методы распознавания образов. Однако отсутствие метрологического обеспечения ограничивает возможности таких систем. В работе будут рассмотрены особенности системы скрининга пигментных новообразований пациента.

После скрининга в лечебном учреждении обнаруженные подозрительные новообразования кожи, которые не удалось однозначно диагностировать, необходимо обследовать дополнительно. Это может потребоваться, например, для дифференциальной диагностики меланомы на ранней стадии и её предшественников (диспластический невус, злокачественное лентиго). Большинство описанных выше инструментальных средств предназначены для такого дополнительного обследования. Чаще всего используют дерматоскопию. Высокую чувствительность и специфичность дерматоскопии при диагностике меланомы (92.4% и 93.7% соответственно) [13–21] обеспечивает только значительный опыт диагноста, тогда как менее опытному специалисту сложно отличить меланому от её предшественников. Мы предлагаем дополнительное автоматизированное термографическое обследование, не требующее специальных навыков, что также будет рассмотрено в настоящей работе.

## 1. Морфометрия клинических изображений пигментных новообразований кожи

Клинические описания новообразований кожи дают сведения о размерах, форме, цвете новообразований кожи, особенностях границы, текстуры поверхности [47]. Методики, используемые в клинической практике для раннего выявления меланомы (например, правило ABCD), позволяют экспертно (в баллах) оценить размеры (диаметр), форму (асимметрию), цвет (неоднородность), особенности границы (резкость, изрезанность). Кроме того, в клинической практике известен перечень визуальных признаков малигнизации пигментных новообразований кожи [48]:

- исчезновение кожного рисунка на поверхности;
- появление блестящей, глянцевой поверхности;



**Рис. 1.** Калибровочный эталон. *a* — модель эталона, *b* — зарегистрированное изображение новообразования с эталоном.

- появление асимметрии или неправильности очертаний, изменение формы;
- появление изрезанности границы;
- горизонтальный рост;
- шелушение поверхности с образованием сухих корочек;
- отсутствие или выпадение волосяного покрова на поверхности;
- частичное (неравномерное) или полное изменение окраски, появление участков депигментации;
- появление мелких узелков на поверхности;
- вертикальный рост над окружающими тканями.

Визуальные признаки и признаки озлокачествления группируются по категориям, описывающим размеры, форму, границу, цвет и равномерность пигментации, изменения размеров, формы, границы, цвета и равномерности пигментации. В табл. 1 приведён комплекс клинических параметров, с помощью которого возможно описание пигментных новообразований кожи и который можно определять автоматизированно с помощью методов морфометрии медико-биологических изображений.

За исключением размеров новообразований кожи (диаметр, площадь), все клинические параметры являются качественными. Для их автоматического определения необходим комплекс измеряемых параметров. Взаимосвязь комплекса клинических и измеряемых параметров показана в табл. 2.

На основе доступных в литературе данных о размерах новообразований кожи и их диагностически значимых изменениях с помощью методологии расчёта погрешностей косвенных измерений были получены значения допустимых погрешностей измерения линейных параметров и параметров площади. Для оценки допустимых погрешностей измерения параметров цвета использовались современные данные о возможностях зрительного анализатора человека (табл. 3).

Таким образом, мы определили комплекс измеряемых параметров, требования к допустимым погрешностям их

измерения при морфометрии изображений пигментных новообразований кожи.

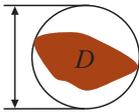
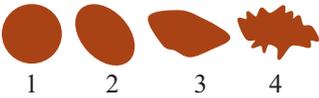
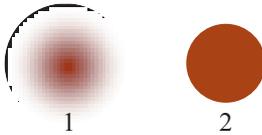
## 2. Изображающие системы для скрининга и диагностики новообразований кожи

### 2.1. Мобильная система скрининга пигментных новообразований кожи

Обычно человек не может проводить самостоятельный скрининг своих пигментных новообразований кожи, так как не обладает необходимыми знаниями. Для самостоятельного скрининга можно использовать специальное программное обеспечение, установленное на мобильном устройстве с цифровой камерой (смартфон, планшет). Специальное программное обеспечение регистрирует клинические изображения, сегментирует их, обнаруживает пигментное новообразование, измеряет клинические параметры и даёт заключение о необходимости обратиться к профильному специалисту.

Отличительной особенностью разработанной нами системы [49,50] является использование калибровочного эталона, который распечатывает пользователь перед обследованием новообразования (рис. 1). Эталон необходимо размещать вблизи от новообразования, чтобы он попадал в кадр. Эталон содержит палитру цветовой системы RGB (R — red; G — green; B — blue) и шкалу размеров. Изображение эталона регистрируется камерой одновременно с новообразованием, что позволяет скорректировать передачу цветовых характеристик новообразования в различных условиях съёмки и определить его истинные размеры. Программное обеспечение оценивает качество изображения, выполняет распознавание и обработку эталона, распознавание пигментного новообразования, измеряет параметры новообразования, вычисляет вероятность малигнизации.

**Таблица 1.** Клинические параметры пигментных новообразований кожи (могут быть измерены автоматически)

| Параметр  | Примечание  |
|---|---|
| Диаметр ( $D$ ), площадь ( $S$ )                                      |    |
| Форма ( $F$ ), изменение формы ( $\Delta F$ )                         |    |
| Время удвоения объёма ( $Tv$ )  |    |
| Резкость границы ( $Rg$ ), изменение резкости границы ( $\Delta Rg$ ) |    |
| Изменение цвета ( $\Delta C$ )  |    |
| Неравномерность пигментации ( $R_p$ )                                 |   |
| Интенсивность пигментации ( $I_p$ )                                   |  |

## 2.2. Автоматизированная система скрининга пигментных новообразований кожи

Методы и средства, позволяющие проводить скрининг пигментных новообразований кожи, помимо достаточной диагностической эффективности должны иметь достаточную скорость обследования, которую можно определить как площадь поверхности кожи, обследуемую в единицу времени. В этом аспекте среди существующих инструментальных средств наиболее эффективны для скрининга диагностические системы, позволяющие регистрировать цифровые изображения поверхности кожи целых анатомических областей с последующей цифровой обработкой изображений.

Автоматизированная система скрининга пигментных новообразований кожи, которую мы разработали [12,51], представляет собой сканер, который может регистрировать полноростовые изображения поверхности кожи, и анализирующее их специальное программное обеспечение (рис. 2). Специальное программное обеспечение устанавливается на персональный компьютер, к которому подключён сканер. Сканер имеет в своём составе цифровые фотокамеры, лампы-вспышки, систему контроля расстояния до пациента, систему управления. Матрицы

цифровых фотокамер обеспечивают необходимое разрешение в предметной плоскости (не менее 6 pix/mm). Предварительная юстировка обеспечивает соосность оптических осей объективов, а также их фокусировку в предметной плоскости. Лампы-вспышки позволяют создать стабильные условия освещения, необходимые для цветовых измерений. Система контроля расстояния до пациента помогает совместить пациента и предметную плоскость сканера.

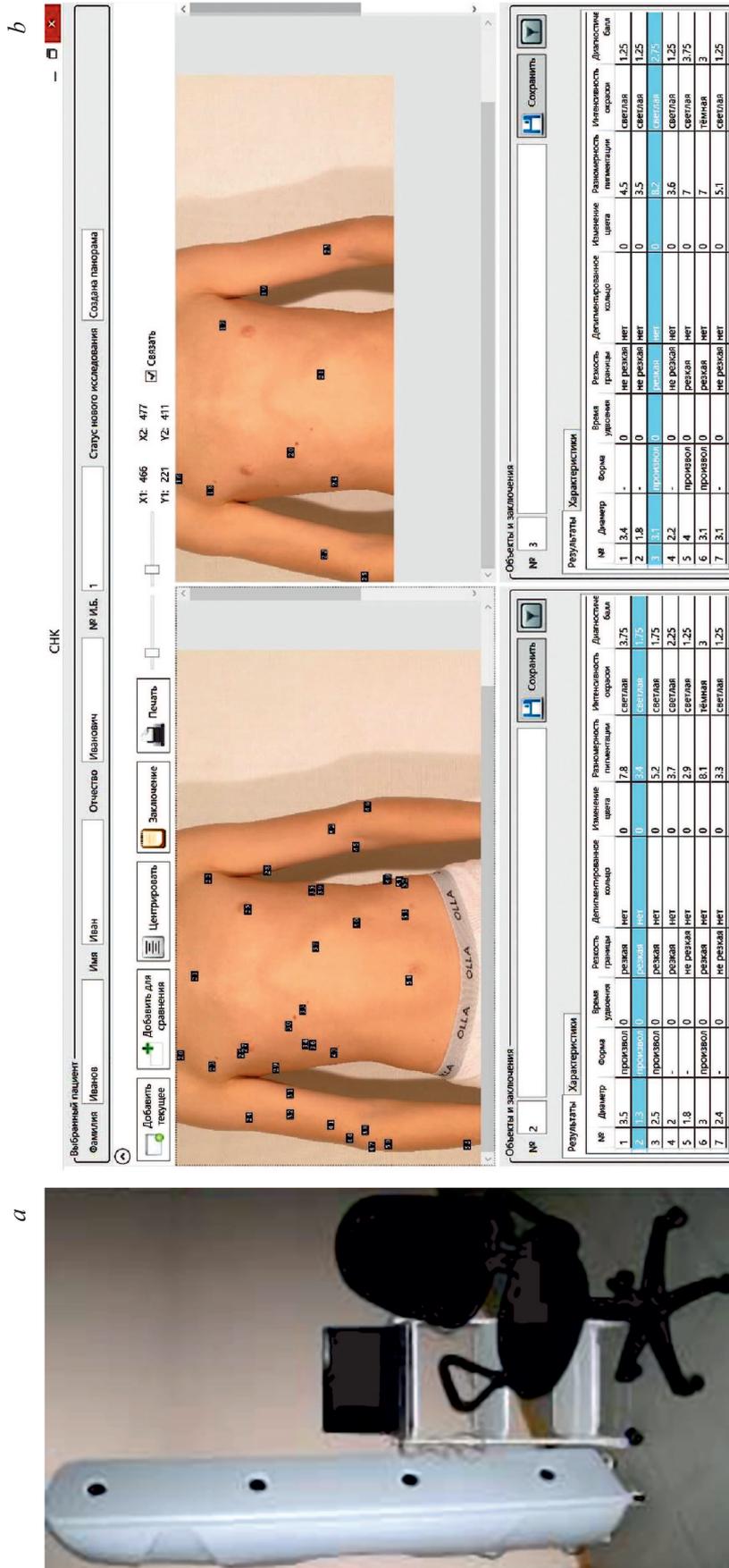
Специальное программное обеспечение предназначено для скрининга и имеет следующие основные функции:

- регистрация изображений, управление сканером;
- картирование поверхности тела с автоматическим обнаружением новых, подозрительных и изменившихся невусов посредством измерения размеров, формы и цвета;
- режим живого просмотра при регистрации;
- коррекция позы пациента при повторной регистрации по ранее зарегистрированным изображениям;
- сравнение зарегистрированных изображений „бок о бок“.

Такое построение автоматизированной системы скрининга пигментных новообразований кожи позволяет также проводить сравнительные обследования пациента,

Таблица 2. Взаимосвязь комплекса клинических и измеряемых параметров

| Параметр     | Взаимосвязь  | Измеряемый параметр |   |
|--------------|--|---------------------|---|
|              |  | Обозначение         | Название  |
| $D$          | $D = L$  | $L$                 | Максимальное расстояние между точками контура   |
| $S$          | $S = S_n$  | $S_n$               | Площадь за текущее обследование   |
| $T_v$        | $T_s = \frac{T}{\frac{S_n}{S_c} - 1}$  | $S_c$               | Площадь за предыдущее обследование  |
|              |  | $T$                 | Период времени между обследованиями   |
| $F$          | $F = \begin{cases} 1, & E < P_E, \delta S_E < P_{\delta S_E}, \delta L < P_{\delta L} \\ 2, & E \geq P_E, \delta S_E < P_{\delta S_E}, \delta L < P_{\delta L} \\ 3, & \delta S_E \geq P_{\delta S_E}, \delta L < P_{\delta L} \\ 4, & \delta L \geq P_{\delta L} \end{cases}$ | $E$                 | Отношение максимального расстояния к максимальному поперечному расстоянию между точками контура |
|              |  | $\delta S_E$        | Относительное отклонение площади от площади эллипса равных размеров                             |
|              |  | $\delta L$          | Относительное отклонение длины контура от длины сглаженного контура                             |
|              |  | —                   | —   |
| $\Delta F$   | $\Delta F = \begin{cases} 1, & F = F_c \\ 2, & F \neq F_c \end{cases}$<br>$F_c$ — форма за предыдущее обследование   | —                   | —   |
| $R_g$        | $R_g = \begin{cases} 1, & \text{Grad} \geq P_{\text{Grad}} \\ 2, & \text{Grad} < P_{\text{Grad}} \end{cases}$  | Grad                | Нормированный максимальный пограничный градиент интенсивности                                   |
| $\Delta R_g$ | $\Delta R_g = \begin{cases} 1, & R_g = R_{g_c} \\ 2, & R_g \neq R_{g_c} \end{cases}$<br>$R_{g_c}$ — резкость границы за предыдущее обследование  | —                   | —   |
| $I_p$        | $I_p = \begin{cases} 1 : K < P_{1K}; 2 : P_{1K} \leq K < P_{2K} \\ 3 : P_{2K} \leq K < P_{3K}; & 4 : K \geq P_{3K} \end{cases}$  | $K$                 | Контраст  |
| $R_p$        | $SI = 100\% \frac{1}{3} \left( \frac{sr_n}{r_n} + \frac{sg_n}{g_n} + \frac{sb_n}{b_n} \right)$<br>$R_p = \begin{cases} 1, & SI < P_{SI} \\ 2, & SI \geq P_{SI} \end{cases}$  | $sr_n, sg_n, sb_n$  | СКО координат цветности за текущее обследование   |
| $\Delta C$   | $\delta C = 100\% \frac{1}{3} \left( \frac{ r_n - r_c }{r_r} + \frac{ g_n - g_c }{g_c} + \frac{ b_n - b_c }{b_c} \right)$<br>$\Delta C = \begin{cases} 1, & \delta C < P_{\delta C} \\ 2, & \delta C \geq P_{\delta C} \end{cases}$  | $r_n, g_n, b_n$     | Средние значения координат цветности за текущее и предыдущее обследования                       |
|              |  | $r_c, g_c, b_c$     |   |



**Рис. 2.** Автоматизированная система скрининга пигментных новообразований кожи: *а* — сканер и рабочее место, *б* — специальное программное обеспечение.

устанавливающие появление новых новообразований кожи и количественно оценивающие изменения имеющихся новообразований кожи.

### 2.3. Автоматизированная термографическая система дополнительного обследования пигментных новообразований кожи

Современный уровень элементной базы позволяет по-новому взглянуть на применение термографии в медицине. Со времени первых экспериментов по регистрации термографических изображений существенно повысились эксплуатационные характеристики оборудования: габариты, масса, пространственная разрешающая способность, чувствительность. В своих исследованиях мы использовали портативный тепловизор Thermal Expert TE-V1 с объективом 8.5 mm, который возможно подключать как к мобильным устройствам с операционной системой Android (смартфон, планшет), так и к персональному компьютеру. Характеристики тепловизора позволили регистрировать термографические изображения пигментных новообразований кожи (рис. 3). При этом диагностическим критерием является температурный контраст зоны пигментного новообразования и окружающих тканей.

### 3. Обработка клинических изображений пигментных новообразований кожи

Обработку клинических изображений пигментных новообразований кожи выполняли с применением единого подхода. После регистрации изображений программное обеспечение каждой системы выполняет оценку параметров качества изображений: яркость, контрастность, тоновая насыщенность и резкость [52,53]. Если качество изображения приемлемо, то алгоритм переходит к следующему этапу обработки. В случае мобильной системы выполняется нахождение элементов эталона и его параметров — значений цветов *RGB* и масштаба изображения. По результатам цветокалибровки по эталону вычисляется вектор цветовой ошибки и по нему устраняется ошибка для каждого пикселя (вычитание). Геометрические отклонения, обусловленные неперпендикулярностью оптической оси камеры мобильного устройства к предметной плоскости, составляют  $\pm 15\%$ . Эти искажения, вносимые неперпендикулярностью, легко устраняются с помощью аффинных преобразований [52,53]. В автоматизированной системе скрининга этот этап заменяется предварительной юстировкой. Затем происходит обнаружение границ новообразований. Ключевыми элементами сегментации являются метод наращивания областей и уточнение найденных границ морфологическими методами [52,53]. После устранения артефактов выполняется измерение размеров, формы и цвета каждого обнаруженного новообразования (табл. 2).

**Таблица 3.** Допустимые погрешности измерения параметров размеров, формы и цвета

| Измеряемый параметр   | Допустимая погрешность измерения   |                     |
|---|--|---------------------|
| Обозначение   | Формула  | Значение            |
| $L$   | $\Delta_L = \frac{L\Delta T_S}{2T_S} \sqrt{\frac{ T^2 - T_S^2 }{T^2 + T_S^2}}$                     | 0.45 mm             |
| $S_H$   | $\Delta_S = \frac{S_i - S_t - T}{T} \sqrt{\frac{\Delta_{T_S}^2 (S_t - S_i)}{S_t^2 - T^2 + S_i^2}}$ | 2.9 mm <sup>2</sup> |
| $S_c$   |  |                     |
| $T$   | $\Delta_T$   | 0.5 day             |
| $E$   | $\Delta_E = \frac{\Delta_L}{L} \cdot \sqrt{2}$   | 0.30                |
| $\delta S_E$  | $\Delta_{\delta S} = \frac{\Delta_{T_S}}{T} \delta S \sqrt{ \delta S^2 - 1 }$                      | 0.117               |
| $\delta L$  | $\Delta_{\delta L} = \frac{\Delta_L}{L} \cdot \sqrt{2}$  | 0.30                |
| Grad  | $\Delta_G = \frac{\Delta_L}{\Delta X^2}$   | 7.5%                |
| $K$   |  |                     |
| $s r_n, s g_n, s b_n$<br>$r_n, g_n, b_n$<br>$r_c, g_c, b_c$ | Результаты исследований  | 10%                 |

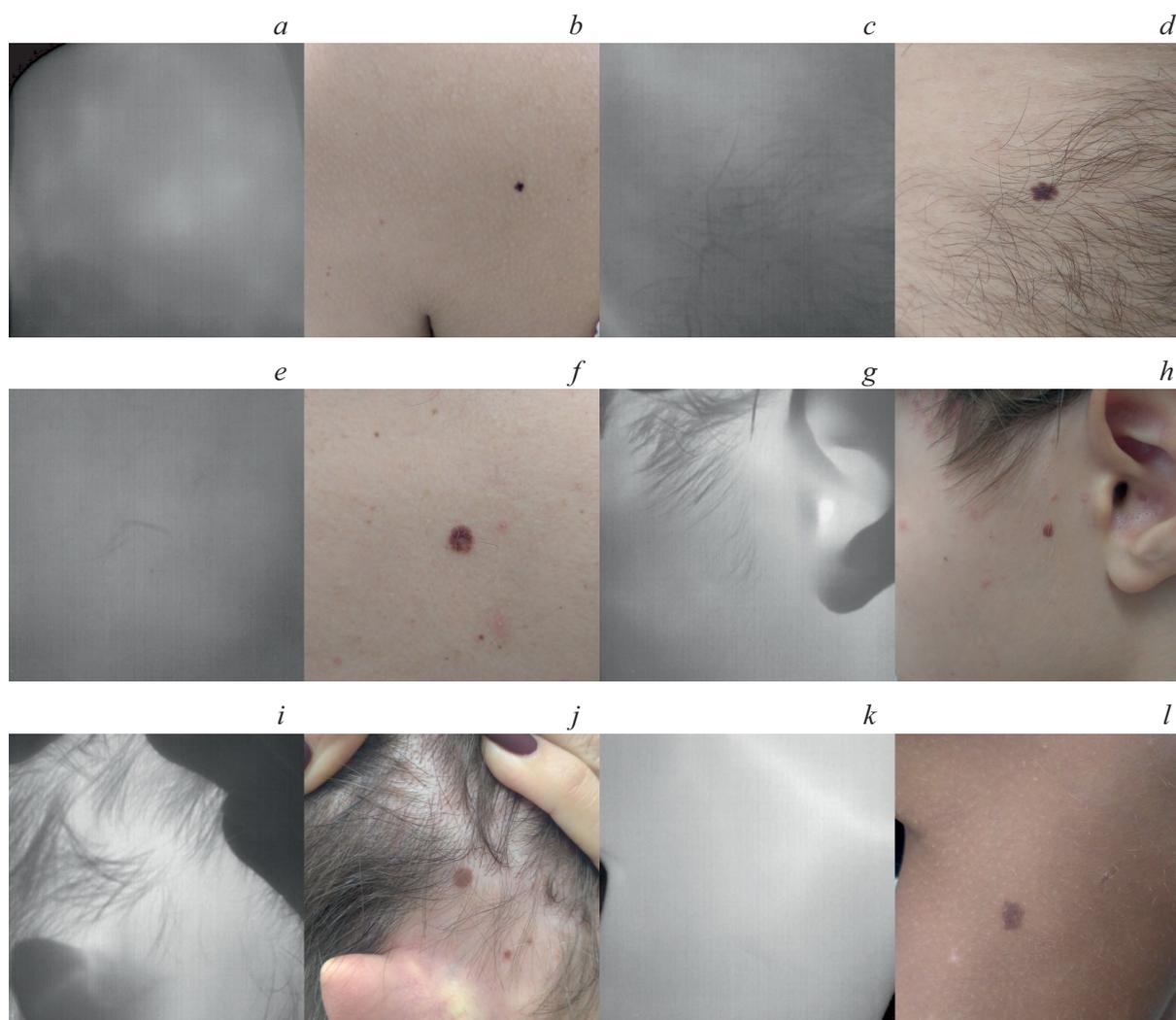
### 4. Погрешности морфометрии клинических изображений пигментных новообразований кожи

Масштаб регистрируемых изображений случайным образом искажается при взаимном позиционировании устройства регистрации изображений и объекта регистрации. При использовании мобильных устройств (смартфон, планшет) и эталона на этапе обработки изображений возможна коррекция вносимых искажений. В автоматизированной системе скрининга искажения минимизируют юстировкой.

В то же время есть дополнительные факторы, влияющие на процесс регистрации: динамика вертикальной позы пациента и дыхание пациента, позиционирование мобильного устройства. Эти факторы случайным образом искажают масштаб регистрируемых изображений и приводят к погрешностям измерения линейных размеров и площади. В теории фотограмметрии [54] проработан математический аппарат оценки масштаба изображения в зависимости от взаимного положения в пространстве регистрирующего устройства и регистрируемого объекта. С помощью этого математического аппарата можно определить случайные погрешности измерения, связанные с изменениями масштаба изображения.

Искажения масштаба регистрируемых изображений, обусловленные изменением угла положения регистрируемого объекта в пространстве относительно регистрирующего устройства ( $\theta$ ), описываются соотношениями

$$F(k_\theta, c_\theta) = k_\theta^2 \max_\varphi [(k_\theta \cos(\varphi) + c_\theta \sin(\varphi))^2 + \sin(\varphi)^2]^{-\frac{1}{2}} - 1,$$



**Рис. 3.** Примеры термографических и соответствующих им клинических изображений пигментных новообразований кожи, температурный контраст отсутствует: *a, c, e, g, i, k* — термографические изображения; *b, d, f, h, j, l* — соответствующие им клинические изображения.

где  $k_\theta = \cos(\theta) - \frac{x}{f} \sin(\theta)$ ,  $c_\theta = \frac{y}{f} \sin(\theta)$ ,  $x$  и  $y$  — координаты точки в кадре,  $f$  — фокусное расстояние объектива.

В работе [12] мы оценивали искажения масштаба и связанные с этим погрешности измерения. Суммарная погрешность измерения линейных размеров не превышает 2.8%, суммарная погрешность измерения площади не превышает 4.0%. При этом допускается позиционирование пациента в предметной плоскости в некоторых пределах (для автоматизированной системы скрининга — до 77 mm). Требуемая точность для угла места и азимутального угла ориентации регистрирующего устройства составляет  $9.2^\circ$ . Указанные требования достаточно легко соблюсти при юстировке или при калибровке по эталону: результаты измерения параметров размеров и формы останутся в пределах допустимых погрешностей.

## 5. Вычислительная диагностика пигментных новообразований кожи

В дерматологической практике при диагностике пигментных новообразований кожи обычно используют алгоритм *ABCD* [55–57] (есть варианты для визуального и дерматоскопического обследования) или другие похожие алгоритмы. Каждому визуальному признаку врач назначает балл в соответствии с алгоритмом. Оценивают: *A* — асимметрию, *B* — изрезанность границы, *C* — изменение цвета, *D* — изменение диаметра. Получившаяся сумма баллов сравнивается с пороговыми значениями. Итогом является диагноз: невус, атипичный невус, меланома.

Существует программное обеспечение, автоматизирующее подсчет суммарного балла или же анализирующее дерматоскопические изображения и дающее врачу второе мнение.

Мы придерживаемся подхода автоматизации диагностического процесса и в отличие от большинства аналогов автоматизируем как оценку клинических параметров, так и итоговую оценку пигментных новообразований. Вся получаемая диагностическая информация доступна врачу. Итоговая оценка пигментных новообразований выполняется методами вычислительной диагностики, а именно посредством машинного обучения. Была создана верифицированная база клинических изображений пигментных новообразований кожи: 360 изображений высокого разрешения (для мобильной системы скрининга), 680 изображений низкого разрешения (не менее 6 pix/mm, для автоматизированной системы скрининга). Верификация выполнялась путём гистологического исследования пигментных новообразований кожи, удаляемых по медицинским показаниям.

Далее для каждого изображения определяли комплекс клинических параметров и исследовали законы распределения полученных данных в целом и для классов новообразований в частности: пигментный невус, атипичный невус (с лентигозной меланоцитарной дисплазией), меланома. Законы распределения не соответствовали нормальному распределению, поэтому использовали Бокс-Кокс преобразование [58]. Это позволило использовать метод главных компонент для оптимизации пространства признаков. Сложность конфигурации разделяющих классов поверхностей обусловило использование метода  $k$ -ближайших соседей ( $k$ -NN). При обучении классификатора выполнялась оптимизация по числу соседей и варианту модификации (объединённая и попарная модификации), а также по разбиению верифицированных данных на обучающую и контрольную выборки.

Автоматизированная термографическая система использовалась для проверки уровня метаболизма в области новообразований кожи, классифицированных как атипичный невус или меланома. Так, в случае меланомы в качестве критерия используют повышение температуры опухоли по сравнению с окружающими тканями на 0.5 и более градусов. При этом для меланом характерно повышение температуры на 0.7–1.4°C (и более), для доброкачественных новообразований температура обычно ниже на 1.5°C или незначительно выше: до 0.5°C [59–61].

## 6. Апробация

Апробация методики обследования с применением экспериментального образца мобильной системы скрининга пигментных новообразований кожи в условиях клиники представлена в нашей работе [50]. Для исследования были отобраны три тестовые группы гистологически верифицированных изображений пигментных новообразований кожи с подтверждённым диагнозом: группа с изображениями доброкачественных новообразований (165 изображений), группа риска (185 изображений

атипичных невусов) и злокачественные новообразования (10 изображений). Диагностическая чувствительность метода составила 97%, специфичность — 95%.

Апробация методики обследования с применением экспериментального образца автоматизированной системы скрининга пигментных новообразований кожи представлена в наших работах [51,62]. Было обследовано 570 пациентов. Из них у 161 пациента были удалены пигментные новообразования кожи, преимущественно с клиническим диагнозом меланома или диспластический невус (с подозрением на тяжёлую степень дисплазии). По результатам гистологической верификации чувствительность методики составила 97%, специфичность — 92%.

## 7. Обсуждение

Современной тенденцией в ранней диагностике меланомы является обследование пигментных новообразований кожи малого диаметра, что может способствовать вторичной профилактике меланомы и дальнейшему снижению показателей смертности от неё [63–66]. Вместе с тем известно, что чувствительность и специфичность клинической диагностики меланомы варьирует в зависимости от размеров пигментного новообразования: ниже при диаметрах до 5 mm и выше при диаметрах свыше 5 mm, что установлено гистологическими методами [67]. В то же время по различным причинам объективного и субъективного характера могут возникать ложноотрицательные и ложноположительные ошибки при проведении гистологических исследований пигментных новообразований, достигающие 85.7% при диаметре менее 6 mm [63]. Проблему ранней диагностики меланомы малого диаметра возможно решать с помощью различных средств инструментальной диагностики. Однако большинство разработанных методов и средств требуют специальных знаний и высокой квалификации диагноста (дерматоскопия, магнитно-резонансная микроскопия, конфокальная лазерная микроскопия, оптическая когерентная томография, ультразвуковое сканирование кожи, флуоресцентная диагностика и т. д.). Существуют перспективные методы, которые в ходе пилотных исследований демонстрируют обнадеживающие результаты (конфокальная лазерная микроскопия, оптическая когерентная томография, спектроскопия и визуализация в терагерцовом диапазоне). Конфокальная лазерная микроскопия, оптическая когерентная томография могут стать неинвазивными аналогами гистологического исследования в случае диагностики новообразований малой (до 2 mm) толщины, если будет накоплена соответствующая экспериментальная база. Спектроскопия и визуализация в терагерцовом диапазоне могут послужить основой для перспективных инструментальных средств дифференциальной диагностики пигментных новообразований кожи, так как в настоящее время установлены особенности оптических терагерцовых характеристик различных

классов новообразований [39]. Появление суперразрешающих систем визуализации в терагерцовом диапазоне на основе спектроскопического контрастирования вполне способно создать тренд в развитии диагностики опухолей малого диаметра, о чём свидетельствуют современные исследования [68,69]. Возможно, имеющиеся ограничения разрешающей способности такого оборудования, способного визуализировать структуры размерами в доли миллиметра, будут компенсированы именно высокой чувствительностью к спектральным различиям биологических тканей в норме и при патологии. Также предстоит разрабатывать такую конструкцию оборудования, которая бы позволяла удобно и быстро обследовать новообразования *in vivo*.

Проблема ранней диагностики меланомы, в том числе малого диаметра, может решаться также путём динамического наблюдения пигментных новообразований кожи. Меланома кожи по крайней мере в 70% случаев имеет фазу горизонтального роста (поверхностно распространяющаяся меланома) [47], что может быть зафиксировано как визуально (в том числе самим пациентом), так и с использованием инструментальных средств. При этом наиболее очевидными и легко фиксируемыми являются изменения таких клинических параметров, как размеры и площадь новообразования, а также параметров цвета. Именно поэтому онкологи рекомендуют пациентам группы риска регулярно (не реже раза в год) проходить обследование кожных покровов, позволяющее выявить новые и изменяющиеся новообразования. Использование предлагаемого нами подхода увеличивает эффективность таких обследований за счёт устранения субъективных ошибок и количественной оценки клинических параметров новообразований кожи, что способствует выявлению меланом на ранней стадии в горизонтальной фазе роста.

## Заключение

Предложен и апробирован комплексный подход к ранней диагностике меланомы кожи. Подход состоит в поэтапном использовании нескольких методов обследования пигментных новообразований кожи: самостоятельный скрининг с помощью мобильного устройства (смартфон, планшет) со специальным программным обеспечением, автоматизированный скрининг методом картирования, дополнительное термографическое обследование.

Методы объединяет как общий объект исследования, так и принципы построения и реализации изображающих систем и специального программного обеспечения. Диагностическая задача решается как задача измерения клинических параметров новообразований кожи с последующей классификацией полученных данных. Ключевым аспектом является метрологическое обеспечение измерений. Установлено, что погрешности измерений выбранными методами не превышают допустимые погрешности при соблюдении условий проведения изме-

рений. Для классификации используется метод *k*-ближайших соседей, обеспечивающий построение сложных поверхностей разделения классов. Результаты каждого диагностического канала могут быть учтены при постановке диагноза, что повышает эффективность диагностического процесса. Апробация показала высокие чувствительность и специфичность предложенного подхода, превышающие 90%.

## Финансирование работы

Разработка и апробация экспериментального образца мобильной системы скрининга пигментных новообразований кожи поддержаны Российским фондом фундаментальных исследований (РФФИ), проект № 18-38-00958. Разработка метрологического обеспечения и исследования по термографии пигментных новообразований кожи поддержаны РФФИ, проект № 18-29-02099.

Работа также была поддержана проектом повышения конкурентоспособности ведущих российских университетов „5–100“ Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова.

## Соблюдение этических стандартов

Все исследования и процедуры с участием людей соответствуют этическим стандартам институционального и/или национального комитета по исследовательской этике и Хельсинкской декларации 1964 г. и ее последующим изменениям или сопоставимым нормам этики. От каждого из включенных в исследование участников было получено информированное добровольное согласие.

## Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

## Список литературы

- [1] *Eisemann N., Waldmann A., Geller A.C., Weinstock M.A., Volkmer B., Greinert R., Breitbart E.W., Katalinic A.* // *J. Invest. Dermatol.* 2014. V. 134. N 1. P. 43. doi 10.1038/jid.2013.304.
- [2] *LeBoit P.E., Burg G., Weedon D., Sarasain A.* World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and Genetics of Skin Tumours. IARC Press: Lyon, 2006. 355 p.
- [3] *Shaikh WR, Xiong M. Weinstock M.A.* // *Arch. Dermatol.* 2012. V. 148. P. 30. doi 10.1001/archdermatol.2011.264
- [4] *Chen S.T., Geller A.C., Tsao H.* // *Curr. Dermatol. Rep.* 2013. V. 2. N 1. P. 24. doi 10.1007/s13671-012-0035-5
- [5] *Nikolaou V., Stratigos A.J.* // *Br. J. Dermatol.* 2014. V. 170. N 1. P. 11. doi 10.1111/bjd.12492
- [6] *Tsao H., Olazagasti J.M., Cordoro K.M., Brewer J.D., Taylor S.C., Bordeaux J.S., Chren M.M., Sober A.J., Tegeler C., Bhushan R., Begolka W.S.* // *J. Amer. Acad. Dermatol.* 2015. V. 72. N 4. P. 717. doi 10.1016/j.jaad.2015.01.025
- [7] *Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A.* // *CA Cancer J. Clinicians.* 2016. V. 66. N 1. P. 7. doi 10.3322/caac.21332

- [8] Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A. // CA Cancer J. Clinicians. 2017. V. 67. N 1. P. 7. doi 10.3322/caac.21387
- [9] Rahib L., Smith B.D., Aizenberg R., Rosenzweig A.B., Fleshman J.M., Matrisian L.M. // Cancer Research. 2014. V. 74. N 11. P. 2913. doi 10.1158/0008-5472.CAN-14-0155
- [10] Конопацкова О.М., Жандарова Л.Ф. // Тез. Всесоюз. симпозиум. 1990. С. 33.
- [11] Mayer J.E., Swetter S.M., Fu T., Geller A.C. // J. Amer. Acad. Dermatol. 2014. V. 71. N 4. P. 599.e1. doi 10.1016/j.jaad.2014.05.046
- [12] Kudrin K.G., Matorin O.V., Reshetov I.V. // J. Phys.: Conf. Ser. 2015. V. 584. P. 012001. doi 10.1088/1742-6596/584/1/012001
- [13] Eggermont A., Spatz A., Robert C. // The Lancet. 2014. V. 1. N 383(9919). P. 816. doi 10.1016/S0140-6736(13)60802-8
- [14] Rubegni P., Burroni M., Perotti R., Fimiani M., Andreassi L., Cevenini G., Barbini P. // J. Investigative Dermatology. 2002. V. 119. P. 471.
- [15] Bafounta M.L., Beauchet A., Aegerter P., Saiag P. // Arch. Dermatol. 2001. V. 137. P. 1343.
- [16] Cohen D.E., Sanguenza O.P., Pass E., Stiller M.J. // Int. J. Dermatol. 1993. V. 32. P. 257. doi 10.1111/j.1365-4362.1993.tb04263.x
- [17] Blevé M., Capra P., Pavanetto F., Perugini P. // Dermatology Research and Practice. 2012. P. 673706. doi 10.1155/2012/673706
- [18] Demidov L.V., Sokolov D.V., Bulycheva I.V. // J. N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center RAMS. 2007. V. 18. N 1. P. 36.
- [19] Kittler H., Marghoob A.A., Argenziano G. // J. Amer. Acad. Dermatol. 2016. V. 74. N 6. P. 1093. doi 10.1016/j.jaad.2015.12.038
- [20] Rosendahl C., Hishon M., Cameron A., Barksdale S., Weedon D., Kittler H. // Dermatology Practical and Conceptual. 2014. V. 4. N 2. P. 69. doi 10.5826/dpc.0402a15
- [21] Deinlein T., Richtig G., Schwab C., Scarfi F., Arzberger E., Wolf I., Hofmann-Wellenhof R., Zalaudek I. // J. German Soc. Dermatol. 2016. V. 14. N 2. P. 144. doi 10.1111/ddg.12903
- [22] Blevé M., Capra P.F., Perugini P. // Magnetic Resonance in Medicine. 1997. V. 37. N 2. P. 185.
- [23] Rajadhyaksha M., González S., Zavislan J.M., Anderson R.R., Webb R.H. // J. Investigative Dermatology. 1999. V. 113. P. 293. doi 10.1046/j.1523-1747.1999.00690.x
- [24] Gonzalez S. // Actas Dermosifiliograficas. 2009. V. 100. N 2. P. 59.
- [25] Longo C., Ragazzi M., Ragazzi M., Nehal K., Bennassar A., Pellacani G., Guilera J.M. // Dermatologic Clinics. 2016. V. 34. N 4. P. 497. doi 10.1016/j.det.2016.05.012
- [26] Pellacani G., De Pace B., Reggiani C., Cesinaro A.M., Argenziano G., Zalaudek I., Soyer H.P., Longo C. // Experimental Dermatology. 2014. V. 23. N 6. P. 414. doi 10.1111/exd.12417
- [27] Rollins A.M., Kulkarni M.D., Yazdanfar S., Ung-arunya- wee R., Izatt J.A. // Optics Express. 1998. V. 3. P. 219. doi 10.1364/OE.3.000219
- [28] Saxer C.E., de Boer J.F., Park H.B., Zhao Y., Chen Z., Nelson J.S. // Opt. Lett. 2000. V. 25(18). P. 1355. doi 10.1364/OL.25.001355
- [29] Olsen J., Themstrup L., Jemec G.B. // G. Ital. Dermatol. Venereol. 2015. V. 150. N 5. P. 603.
- [30] MacKinnon N., Vasefi F., Booth N., Farkas D.L. // Proc. SPIE. 2016. V. 9711. N 1. P. 971111. doi 10.1117/12.2222415
- [31] Zhao I B., He Y. // Exp. Rev. Anticancer Therapy. 2010. V. 10. P. 1797. doi 10.1586/era.10.154
- [32] Rohrbach D.J., Muffoletto D., Huihui J., Saager R. Keymel K., Paquette A., Morgan J., Zeitouni N., Sunar U. // Academic Radiology. 2014. V. 21. N 2. P. 263. doi 10.1016/j.acra.2013.11.013
- [33] Neuschmelting V., Burton N.C., Lockau H., Ulrich A., Harm- sen S., Ntziachristos V., Kircher M.F. // Photoacoustics. 2016. V. 4. N 1. P. 1. doi 10.1016/j.pacs.2015.12.001
- [34] Müller J., Hartmann J., Bert C. // Phys. Med. Biol. 2016. V. 61. N 7. P. 2646. doi 10.1088/0031-9155/61/7/2646
- [35] Petersen B., Philipsena P.A., Wulf H.C. // Photochem. Photobiol. Sci. 2014. V. 13. N 8. P. 1123. doi 10.1039/C4PP00066H
- [36] Faust O., Acharya U.R., Ng E.Y.K., Hong T.J., Yu W. // Infra- red Phys. Technol. 2014. V. 66. P. 160. doi 10.1016/j.infrared.2014.06.001
- [37] North J.P., Garrido M.C., Kolaitis N.A., LeBoit P.E. // Amer. J. Surg. Pathol. 2014. V. 38. N 6. P. 824. doi 10.1097/PAS.0000000000000189
- [38] Borisova E.G., Angelova L.P., Pavlova E.P. // IEEE J. Selected Topics in Quant. Electron. 2014. V. 20. N 2. P. 211. doi 10.1109/JSTQE.2013.2280503
- [39] Zaytsev K.I., Kudrin K.G., Karasik V.E., Reshetov I.V., Yurchenko S.O. // Appl. Phys. Lett. 2015. V. 106. N 5. P. 053702. doi 10.1063/1.4907350
- [40] Зайцев К.И., Черномырдин Н.В., Кудрин К.Г., Реше- тов И.В., Юрченко С.О. // Опт. и спектр. 2015. Т. 119. № 3. С. 404–410. doi 10.7868/S0030403415090305
- [41] Ganster H., Pinz P., Rohrer R., Wildling E., Binder M., Kittler H. // IEEE Transactions on Medical Imaging. 2001. V. 20. N 3. P. 233. doi 10.1109/42.918473
- [42] Masood A., Al-Jumaily A.A. // Int. J. Biomed. Imaging. 2013. V. 2013. P. 1. doi 10.1155/2013/323268
- [43] Isasi A. Gola, Zapirain García B., Méndez Zorrilla A. // Computers in Biology and Medicine. 2011. V. 41. N 9. P. 742. doi 10.1016/j.compbimed.2011.06.010
- [44] Ахмедов Б.П., Хасанова З.М. // Современная онкология. 2002. Т. 4. № 4. С. 50.
- [45] Patel S., Eluri M., Boyers L.N., Karimkhani C., Della- valle R. // Dermatol Online J. 2015. V. 21. N 2.
- [46] Кудрин К.Г. // Онкохирургия. 2014. .1. Т. 6. С. 71.
- [47] Wolff K., Goldsmith L., Katz S., Gilchrest B., Paller A.S., Leffell D. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 7th Edition. N.Y.: McGraw-Hill, 2008.
- [48] Чиссов В.И., Старинский В.В., Александрова Л.М. и др. Раннее выявление и профилактика меланомы кожи. М.: ФГБУ „МНИОИ им. П.А. Герцена“ Минздрава России. 2013. 22 с.
- [49] Deshin I., Rimskaya E., Apollonova I., Kudrin K., Nursul- tanova Z., Nikolaev A. // AIP Conf. Proc. 2019. V. 2140. P. 020017. doi 10.1063/1.5121942
- [50] Римская Е.Н., Щадько А.О., Аполлонова И.А., Нико- лаев А.П., Брико А.Н., Дешин И.А., Березной П.Ю., Кудрин К.Г., Зайцев К.И., Тучин В.В., Решетов И.В. // Опт. спектр. 2019. Т. 126. В. 5. С. 584. doi 10.21883/OS.2019.05.47657.6-19; Rimskaya E.N., Schadko A.O., Apollonova I.A., Nikolaev A.P., Briko A.N., Doshin I.A., Bereshnoy P.U., Kudrin K.G., Zaytsev K.I., Tuchin V.V., Reshetov I.V. // Opt. Spectrosc. 2019. V. 126. P. 503. doi 10.1134/S0030400X19050230
- [51] Кудрин К.Г., Маторин О.В., Решетов И.В. // Голова и шея. 2014. № 1. С. 9.

- [52] Gonzalez R.C., Woods R.E. Digital Image Processing Using MATLAB. Pearson Prentice Hall, 2003. 609 p.
- [53] Gonzalez R.C., Woods R.E. Digital Image Processing. Pearson Prentice Hall, 2004. 344 p.
- [54] Аганов С.В. Фотограмметрия сканерных снимков. М.: Картогеоцентр-Геодиздат, 1996. 76 с.
- [55] Bazeille S., Quidu I., Jaulin L., Malkasse J.-P. // CMM. France. 2006. P. 16.
- [56] Rigel D.S., Russak J., Friedman R. // CA: A Cancer J. Clinicians. 2010. V. 60. N 5. P. 301. doi 10.3322/caac.20074
- [57] Glazer A.M., Farberg A.S., Winkelmann R.R., Tucker N., Rigel D.S. // Dermatology Online J. 2017. V. 23. N 8. P. 13030/qt9xx2907s.
- [58] Kutner M., Nachtsheim C., Neter J., Li W. Appl. Linear Statistical Models. Homewood, IL: McGraw-Hill/Irwin, 2004.
- [59] Cetingul M.P., Herman C. // Phys. Med. Biol. 2010. 7;55(19):5933-51. doi 10.1088/0031-9155/55/19/020
- [60] Arumi-Uria M., McNutt N.S., Finnerty B. // Mod. Pathology. 2003. V. 16. P. 764.
- [61] Barnhill R.L., Fine J.A., Roush G.C., Berwick M. // Cancer. 1996. V. 78. P. 427.
- [62] Кудрин К.Г., Маторин О.В., Реуатов И.В. // Онкохирургия. 2013. № 1. Т. 5. С. 8.
- [63] Сергеев Ю.Ю., Мордовцева В.В. // Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2018. № 1. С. 84.
- [64] Moreno-Ramirez D., Ojeda-Vila T., Rios-Martin J.J., Nieto-Garcia A., Ferrandiz L. // Melanoma Res. 2015. V. 25. P. 450. doi 10.1097/CMR.000000000000184
- [65] Akay B.N., Okcu Heper A., Clark S., Erdem C., Rosendahl C.O., Kittler H. // Int. J. Dermatol. 2017. N 56. P. 1498. doi 10.1111/ijd.13728
- [66] Seidenari S., Ferrari C., Borsari S., Fabiano A., Bassoli S., Giusti F., Ponti G., Magnoni C. // Br. J. Dermatol. 2014. V. 171. P. 1006. doi 10.1111/bjd.12542
- [67] Black W.C., Hunt W.C. // Am. J. Surg. Pathol. 1990. N 14. P. 44–52.
- [68] Chernomyrdin N.V., Kucheryavenko A.S., Kolontaeva G.S., Katyba G.M., Karalkin P.A., Parfenov V.A., Gryadunova A.A., Norkin N.E., Smolyanskaya O.A., Minin O.V., Minin I.V., Karasik V.E., Zaytsev K.I. // Proc. SPIE. 2018. 10677, Unconventional Optical Imaging, 106771Y (24 May). doi 10.1117/12.2306132
- [69] Nguyen Pham H.H., Hisatake S., Minin O.V., Nagatsuma T., Minin I.V. // APL Photonics. 2017. V. 2. N 5. P. 056106. doi 10.1063/1.4983114