

или в связи с появлением которых пациенты испытывают значительный дискомфорт, влияющий на возможность продолжения терапии ХМЛ. Такими нежелательными кожными токсическими реакциями оказались макуло-папулезная сыпь и дискератотические изменения кожи – псориазиформный и лихеноидный дерматиты. Полученные результаты позволяют планировать изучение эффективности различных схем сопроводительной терапии дНЯ на основании изучения клинических и морфологических характеристик кожной токсичности при терапии ингибиторами тирозинкиназ.

*Авторы выражают благодарность коллективам научно-консультационного*

*ативного отделения химиотерапии миелолифферативных заболеваний и патологоанатомического отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (г. Москва) за помощь в проведении исследования.*

*Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. Источник финансирования исследования отсутствует.*

#### Список литературы

1. Туркина А. Г., Лазарева О. В., Челышева Е. Ю., Шухов О. А., Куликовский А. А., Галайко М. В., Сендерова О. М., Пелеляева В. М., Мересий С. В., Лучинин А. С., Милотина Г. И., Гаврилова А. В., Авдеева Л. Б., Дашеева Д. Б., Виноградова О. Ю., Куликов С. М. Результаты терапии больных хроническим миелолейкозом по данным российской части международного многоцентрового по-

пуляционного исследования EUTOS population-based Study (EUTOS-PBS). Гематология и трансфузиология. 2019; 64 (2): 106–121.

2. Chereda B., Melo J. V. Natural course and biology of CML. Ann Hematol. 2015; 94 (2): 107–121.
3. Hehlmann R., Hochhaus A., Baccarani M. Chronic myeloid leukaemia. The Lancet. 2007; 370 (9584): 342–50.
4. Bower H., Björkholm M., Dickman P. W., et al. Life expectancy of patients with chronic myeloid leukemia approaches the life expectancy of the general population. Journal of Clinical Oncology. 2016; 34: 2851–7.
5. Туркина А. Г., Новицкая Н. В., Голенков А. К. и др. Регистр больных хроническим миелолейкозом в Российской Федерации: от наблюдательного исследования к оценке эффективности терапии в клинической практике. Клиническая онкогематология. 2017; 10 (3): 390–401.
6. Steegmann J. L., Baccarani M., Breccia M. et al. European Leukemia Net recommendations for the management and avoidance of adverse events of treatment in chronic myeloid leukaemia. Leukemia. 2016; 30 (8): 1648–71.
7. US Department of Health and Human Services et al. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 4.0. National Institutes of Health, National Cancer Institute. 2009; 4 (03).
8. Finlay AY, Khan GK. The Dermatology Life Quality Index: A simple practical measure for routine clinical use. British Journal of Dermatology. 1993; 129 (Suppl. 42): 27.

**Для цитирования:** Шатохина Е. А., Туркина А. Г., Челышева Е. Ю., Шухов О. А., Петрова А. Н., Ковригина А. М., Круглова Л. С., Раненко Е. В., Носикова П. Г. Специфика дерматологических нежелательных явлений ингибиторов тирозинкиназы BCR-ABL и их влияние на качество жизни больных хроническим миелоидным лейкозом. Медицинский алфавит. 2020; (6): 72–76. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-6-72-76>

**For citation:** Shatikhina E. A., Turkina A. G., Chelysheva E. Yu., Shukhov O. A., Petrova A. N., Kovrigina A. M., Kruglova L. S., Ranenko E. V., Nosikova P. G. Specificity of dermatological adverse events of BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors and their effect on quality of life of patients with chronic myeloid leukemia. Medical alphabet. 2020; (6): 72–76. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-6-72-76>

DOI: 10.33667/2078-5631-2020-6-72-76

## Вопросы внедрения современных методов автоматизированной диагностики новообразований кожи в клиническую практику

**В. Ю. Сергеев**, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии<sup>1</sup>

**Ю. Ю. Сергеев**, член РОО содействия развитию дерматоскопии и оптической диагностики кожи, врач-дерматовенеролог<sup>1</sup>

**О. Б. Тамразова**, д.м.н., проф. кафедры дерматовенерологии<sup>2</sup>

**В. Г. Никитаев**, д.т.н., проф., зав. кафедрой компьютерных медицинских систем<sup>3</sup>

**А. Н. Проничев**, к.т.н., доцент отделения биотехнологий офиса образовательных программ (М)<sup>3</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента России, г. Москва

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», г. Москва

<sup>3</sup>ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ», г. Москва

### On modern methods of automated diagnosis of skin tumors in clinical practice

V. Yu. Sergeev, Yu. Yu. Sergeev, O. B. Tamrazova, V. G. Nikitaev, A. N. Pronichev

Central State Medical Academy of the Administrative Department of the President of Russia; People's Friendship University of Russia; National Research Nuclear University MEPhI (Moscow Engineering Physics Institute); Moscow, Russia

#### Резюме

Несмотря на множество имеющихся и разрабатываемых алгоритмов автоматизированной диагностики меланомы и других злокачественных новообразований кожи, они остаются практически недоступными для широкой медицинской практики. Малое число публикаций об эффективности уже созданных систем искусственного интеллекта свидетельствует о проблемах их внедрения в клиническую практику и современную рутину обследования в дерматологии и онкологии. Востребованными остаются как новые алгоритмы и программные решения на их основе, так и работы, подтверждающие их точность на сопоставимом и проверяемом клиническом материале.

Ключевые слова: автоматизированная диагностика, нейронная сеть, искусственный интеллект, новообразования кожи, меланома.

#### Summary

Despite the existence of many algorithms for automated diagnosis of melanoma and other skin cancers, these remain almost inaccessible to public health service. A small number of publications on the efficacy of existing artificial intelligence systems marks the problems of their implementation into current examination routines in dermatology and oncology. New algorithms and software solutions as well as studies demonstrating their diagnostic accuracy on compatible and verifiable clinical material are still in demand.

Key words: automated diagnosis, neural network, artificial intelligence, skin cancer, melanoma.

Математические методы, используемые для распознавания образов в медицине, начинают появляться с первой половины XX века [1]. Распространение ЭВМ, оборудования и программного обеспечения для получения и обработки цифровых изображений сделало возможным проведение исследований в области искусственного интеллекта широким кругом исследователей. Одно из первых сообщений о классификации цифровых изображений меланомы и доброкачественных меланоцитарных новообразований кожи статистическими методами с помощью компьютера публикуется в 1993 году [2]. Появление готовых моделей и программных компонентов с открытым исходным кодом для решения задач классификации изображений, таких как Google Inception и TensorFlow, упростило разработку компьютерных программ, специализированных на распознавании меланомы и других злокачественных новообразований кожи.

На сегодняшний день разными исследовательскими группами предлагаются новые алгоритмы машинного распознавания на основе различных оптических методов диагностики рака кожи, публикуются результаты обучения искусственных нейронных сетей распознаванию меланомы [3–8].

За рубежом представлена нейронная сеть глубокого обучения, которая превзошла участвующих в исследовании врачей-дерматологов в точности диагностики меланомы кожи [9]. Сообщается о достигнутом превосходстве автоматизированной морфологической диагностики меланомы кожи перед специалистами в области гистопатологии [10]. В связи с этим на конференциях и в публикациях последних лет постоянно поднимается вопрос: действительно ли искусственный интеллект уже способен заменить врача, распознающего и классифицирующего новообразования кожи на основе сбора анамнеза, клинического осмотра и дерматоскопии?

Как правило, уже разработанные машинные алгоритмы классификации новообразований остаются недоступными для использования или проверки сторонними врачами в клинической практике. Мы обратились к библиографическим базам MEDLINE (pubmed.ncbi.nlm.nih.gov), РИНЦ (elibrary.ru) и Academia.edu,

чтобы дать краткую характеристику и оценить внедрение доступных программных продуктов и программно-аппаратных комплексов, использующих технологии искусственного интеллекта для диагностики меланомы кожи.

Первая программа с автоматизированной числовой оценкой вероятности меланомы кожи с помощью нейронной сети на основе однослойного перцептрона DBDermo-Mips была представлена в 2002 году [11]. Использовались дерматоскопические изображения с разрешением  $768 \times 576$  точек, полученные видеосистемой DB-Mips.

Вероятность меланомы оценивалась как схожесть полученного изображения с изображениями из базы данных с морфологически подтвержденными диагнозами. Учитывался ряд признаков, включая общую площадь образования, симметричность контура по двум осям, ровность контура, резкость перехода к здоровой коже, темные и сине-серые участки, а также *энтропию* как статистическую меру для описания пигментной сети.

Чувствительность и специфичность предложенного алгоритма на основе метода *k*-ближайших соседей, обученного на 821 плоских меланоцитарных образованиях (372 меланомы кожи и 449 меланоцитарных невуса), составила 98 и 79% соответственно [12]. Последующее многоцентровое исследование на выборке из 466 образований, подлежащих гистологическому исследованию (по результатам исследования: меланомой – 52, в том числе 8 меланом *in situ* и 33 меланомы T1a, меланоцитарных невусов – 414), показало чувствительность алгоритма не менее 90% и специфичность – не менее 79,6% [13].

Специально разработанный программный продукт на основе этого алгоритма, поддерживающий загрузку изображений, получаемых с помощью ручных дерматоскопов, которые совмещаются с цифровыми фотоаппаратами, распространялся под названием DDAX3.

В 2003 году группой европейских ученых был представлен алгоритм диагностики рака кожи DANAOS, построенный на основе искусственной нейронной сети и поставляемый с оборудованием CANFIELD (ранее microDERM). В работе использовались изображения 2218 пигментных ново-

образований (43,6% морфологически подтвержденных, включая все злокачественные новообразования). Среди них: меланомы кожи (включая узловые меланомы) – 8,4%; пигментированные формы базальноклеточного рака – 0,7%; себорейные кератозы – 3,0%; меланоцитарные невусы – 80,0%. Для получения цифровых изображений была использована специально созданная видеосистема с разрешением  $768 \times 576$  точек [14].

При обучении данной искусственной нейронной сети учитывались симметричность образования, ровность границы, распределение красной, зеленой и синей цветовых составляющих изображения, а также структурность на основе волнового преобразования Габора.

Чувствительность алгоритма составила 90% при специфичности 79% и 61% при специфичности 90% (значения взяты из графика, К. Hoffmann *et al.*, рис. 1. ROC-кривая разделения доброкачественных и злокачественных новообразований кожи).

По ключевому слову *danaos* было обнаружено одно исследование [15], оценивающее эффективность данного алгоритма. По данным иранских авторов на выборке из 122 пигментных новообразований кожи, в том числе шести меланомой кожи, чувствительность и специфичность метода достигали 100 и 90% соответственно. Следует учесть, что чувствительность и специфичность диагностики меланомы невооруженным глазом в исследовании были оценены как 83 и 96% соответственно, что заметно превышает значения 76 и 80%, полученные по данным мета-анализа [16]. Последнее обстоятельство не позволяет судить об эффективности алгоритма, соответствующей или превосходящей изначальные показатели, заявленные разработчиками.

Алгоритм оценки риска злокачественности на основе глубокого обучения Moleanalyzer pro доступен как часть системы для дерматоскопии FotoFinder, так и в приложении для смартфонов handyscope 3 App [17]. Разработчики указывают на использование искусственной нейронной сети Google's Inception v. 4, обученной и проверенной на снимках с разрешением  $299 \times 299$  точек, в том числе из общедоступных наборов изобра-

жений (International Skin Imaging Collaboration), составляющих три группы по 1 000, 1 100 и 1 511 снимков [18].

Авторский коллектив Н.А. Haenssle, С. Fink, J.K. Winkler и соавт. в работах 2019–2020 годов оценили дифференциально-диагностическую эффективность алгоритма Moleanalyzer pro в различных клинических группах. Чувствительность и специфичность алгоритма в группах «меланомы» (N = 36) – «комбинированный невус» (N = 36) составили 97,1 и 78,8 против 90,6 и 71,0% соответственно после осмотра врачами-дерматологами [19]. В смешанных группах (N = 100: меланомы кожи – 15; базальноклеточного рака – 10; плоскоклеточного рака – 5; актинических кератозов – 5; болезни Боуэна – 5; доброкачественных новообразований – 60) чувствительность и специфичность автоматизированной оценки составили 95,0 и 76,7% [20]. В группах поверхностно-распространяющихся меланом, лентиги-меланом и узловых меланом (30 меланом в каждой группе против 100 доброкачественных новообразований сходного расположения и морфологии) чувствительность и специфичность составили не менее 93,3 и 65%. Отмечалась меньшая чувствительность для образований акральной локализации (ладони и стопы – 83,3%, подногтевая локализация – 53,3%), а также низкая специфичность алгоритма для новообразований на слизистых оболочках – 38,0% [21].

Работа по автоматизированной диагностике, упоминающая *mole-analyzer* и опубликованная в 2018 году [22], не указывает на применение технологий искусственного интеллекта или нейронных сетей и, вероятно, относится к предшествующей программе Moleanalyzer или Dynamole, поставившейся ранее.

Исследования, подтверждающие сведения о чувствительности и специфичности отечественного алгоритма, использующего открытый архив изображений и нейронную сеть с архитектурой Google Inception [23], на момент написания статьи не найдены.

Небольшое число авторских коллективов и работ, оценивающих те или алгоритмы автоматизированной диа-

гностики, указывают на недостаточное внедрение наработок в области искусственного интеллекта в реальную практику дерматолога и онколога.

Стремление поставить умную машину впереди и вместо человека, желание переложить на нее ответственность за постановку диагноза на сегодняшний день не находят достаточного обоснования. Существование имитаторов меланомы кожи и меланоцитарных опухолей с неясным злокачественным потенциалом, высокая социальная значимость ранней диагностики онкологических заболеваний делают постановку вопроса о низведении специальности до механического фотографирования и загрузки изображений в формализованную программу-алгоритм неэтичной. По нашему убеждению, машине принадлежит важная роль системы поддержки принятия врачебного решения. Алгоритмы должны помогать формировать группы наблюдения, дополнять клиническую картину автоматически рассчитанными цифровыми характеристиками, выявлять диагностически значимые признаки, оставляя окончательное решение за лечащим врачом.

Следует отметить, что ценность каждого вновь предлагаемого алгоритма распознавания злокачественных новообразований кожи во многом обусловлена доступностью программного решения на его основе и числом публикаций независимых научных коллективов, проверяющих это решение на клиническом материале. Обнародование наборов изображений, используемых для обучения или расчета эффективности работы различных нейронных сетей, позволит сопоставить их, определить область применения каждого алгоритма и повысить уровень доверия к методу в целом [24].

*Работа выполнена при поддержке РНФ по проекту № 19–11–00176.*

#### Список литературы

1. Fisher R. A. The Use of Multiple Measurements in Taxonomic Problems. *Annals of Eugenics*. 1936; 7 (2): 179–188.
2. Schindewolf T et al., Classification of melanocytic lesions with color and texture analysis using digital image processing. *Anal Quant Cytol Histol*. 1993 Feb; 15 (1): 1–11.
3. Сержантов К. А., Лисовская М. Г. Дифференциация онкологических патологий с использованием алгоритмов машинного обучения. Информационные технологии в моделировании и управлении: подходы, методы, решения. 2019; 564–569.

4. Уфимцева М.А., Шубина А.С., Петкаев В.В., Сошкин А.В. Программа для дифференциальной диагностики пигментных доброкачественных и злокачественных новообразований кожи SkinCancerStop. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ, рег. № 2018614153, опублик. 02.04.2018. Бюл. № 4.
5. Никитов В.Т., Горюнов О.В., Проничев А.Н., Поляков Е.В., Дмитриева В.В., Зайцев С.М., Сельчук В.Ю., Тамразова О.Б., Сергеев В.Ю., Кобелев С.А., Козырева А.В., Скрипник А.С. Сп 2712919, опублик. 03.02.2020. Бюл. № 4.
6. Hosny KM, Kassem MA, Foad MM. Classification of skin lesions using transfer learning and augmentation with Alex-net. *PLoS One*. 2019; 14 (5): e0217293.
7. Unlu El, Cinar A. Classification of Skin Images with Respect to Melanoma and Non-Melanoma Using the Deep Neural Network. *IOSR Journal of Engineering (IOSRJEN)*. 2018; 08 (12): 35–40.
8. Yu L, Chen H, Dou Q, Qin J, Heng PA. Automated Melanoma Recognition in Dermoscopy Images via Very Deep Residual Networks. *IEEE Trans Med Imaging*. 2017; 36 (4): 994–1004.
9. Haenssle H. A., Fink C. 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): 1836–1842.
10. Hekler A, Utkal JS, Enk AH, et al. Deep learning outperformed 11 pathologists in the classification of histopathological melanoma images. *Eur J Cancer*. 2019; 118: 91–96.
11. Rubegni P, Burroni M, Cevenini G, Perotti R, Dell'Eva G, Barbini P, Fimiani M, Andreassi L. Digital dermoscopy analysis and artificial neural network for the differentiation of clinically atypical pigmented skin lesions: a retrospective study. *Journal of Investigative Dermatology*. 2002 Aug; 119 (2): 471–4.
12. Marco Burroni, Rosamaria Corona, Giordana Dell'Eva, Francesco Sera, Riccardo Bono, Pietro Puddu, Roberto Perotti, Franco Nobile, Lucio Andreassi, and Pietro Rubegni Melanoma Computer-Aided Diagnosis: Reliability and Feasibility Study *Clin Cancer Res* 2004 10: 1881–1886.
13. Wollina, U., Burroni, M., Torricelli, R., Gilardi, S., Dell'Eva, G., Helm, C., & Bardey, W. Digital dermoscopy in clinical practice: a three-centre analysis. *Skin Research and Technology*. 2007; 13 (2): 133–142.
14. Hoffmann K. et al. Diagnostic and neural analysis of skin cancer (DANAOS). A multicentre study for collection and computer-aided analysis of data from pigmented skin lesions using digital dermoscopy. *Br J Dermatol*. 2003 Oct; 149 (4): 801–9.
15. Masoomi Barzegari et al. Computer-aided dermoscopy for diagnosis of melanoma. *BMC Dermatol*. 2005 Jul 6; 5:8.
16. Dinnes J. et al. Dermoscopy, with and without visual inspection, for diagnosing melanoma in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 12. Art. No.: CD011902.
17. Краюшкин П.В. Возможности искусственного интеллекта в диагностике онкологических заболеваний кожи. *Косметика и медицина*. 2018 (3): 90–99.
18. Haenssle HA, Fink C, Toberer F, et al. Man against machine reloaded: performance of a market-approved convolutional neural network in classifying a broad spectrum of skin lesions in comparison with 96 dermatologists working under less artificial conditions. *Ann Oncol*. 2020; 31 (1): 137–143. Supplementary methods.
19. Fink C, Blum A, Buhl T, et al. Diagnostic performance of a deep learning convolutional neural network in the differentiation of combined naevi and melanomas. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019; 10.1111/jdv.16165.
20. Haenssle HA, Fink C, Toberer F, et al. Man against machine reloaded: performance of a market-approved convolutional neural network in classifying a broad spectrum of skin lesions in comparison with 96 dermatologists working under less artificial conditions. *Ann Oncol*. 2020; 31 (1): 137–143.
21. Winkler JK, Sies K, Fink C, et al. Melanoma recognition by a deep learning convolutional neural network-Performance in different melanoma subtypes and localisations. *Eur J Cancer*. 2020; 127: 21–29.
22. Rosario F. Performance of a computer-aided digital dermoscopic image analyzer for melanoma detection in 1,076 pigmented skin lesion biopsies. *J Am Acad Dermatol*. 2018 May; 78 (5): 927–934.e6.
23. Гаврилов Д. А., Мелерзанов А. В., Шелкунов Н. Н., Закиров Э. И. Применение технологий глубокого обучения для диагностики кожных заболеваний на основе нейронных сетей. *Медицинская техника*. 2018 (5): 40–44.
24. Сергеев В.Ю., Сергеев Ю.Ю., Тамразова О.Б., Никитов В.Т., Проничев А.Н. Автоматизированная диагностика новообразований в дерматологии с применением дистанционных технологий. *Медицинская техника*. 2019; 3: 32–33.

**Для цитирования:** Сергеев В.Ю., Сергеев Ю.Ю., Тамразова О.Б., Никитов В.Т., Проничев А.Н. Вопросы внедрения современных методов автоматизированной диагностики новообразований кожи в клиническую практику. *Медицинский алфавит*. 2020; (6):76–78. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-6-76-78>

**For citation:** Sergeev V. Yu., Sergeev Yu. Yu., Tamrazova O. B., Nikitaev V. G., Pronichev A. N. On modern methods of automated diagnosis of skin tumors in clinical practice. *Medical alphabet*. 2020; (6):76–78. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2020-6-76-78>

