



<https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-1-76-84>

Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия в диагностике онкологической патологии: современные аспекты и перспективы применения

Хисматуллина Зарема Римовна —
д.м.н., профессор, кафедра
дерматовенерологии
с курсами
дерматовенерологии
и косметологии ИДПО,
orcid.org/0000-0001-8674-2803

Чеботарев Вячеслав Владимирович —
д.м.н., профессор, кафедра
дерматовенерологии
и косметологии с курсом
ДПО,
orcid.org/0000-0002-7026-9166

Закирова Юлия Айратовна —
кафедра
дерматовенерологии
с курсами
дерматовенерологии
и косметологии ИДПО,
orcid.org/0000-0002-5406-6887

Яшкина Аделита Альбертовна —
дерматологическое
отделение № 4,
orcid.org/0000-0003-1758-9723

З.Р. Хисматуллина^{1}, В.В. Чеботарев², Ю.А. Закирова¹, А.А. Яшкина³*

¹ Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

² Ставропольский государственный медицинский университет, Россия, Ставрополь

³ Республиканский кожно-венерологический диспансер, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

* **Контакты:** Хисматуллина Зарема Римовна, e-mail: hizr07@mail.ru, тел.: +7 (987) 255-43-01

Аннотация

В обзорной статье представлены возможности и перспективы применения конфокальной лазерной сканирующей микроскопии при диагностике онкологической патологии кожных покровов. Данная неинвазивная технология позволяет оптически разделить кожу на слои различной глубины, не требуя при этом специальной обработки или окраски тканей. В настоящее время этот диагностический метод считают наиболее перспективным инструментом визуализации для оценки поверхностных новообразований кожи. Благодаря данной технологии возможно исследование и более глубоких структур кожи (за счет повышения мощности лазера), но в данном случае не исключается возможность повреждения тканей кожного покрова. Однако последние технологические прорывы в этой области привели к разработке новых, портативных, более практичных ручных устройств конфокальной лазерной сканирующей микроскопии, которые обеспечивают быстрое получение изображений и позволяют исследовать повреждения, расположенные в более глубоких и менее доступных областях кожного покрова. Технология позволяет многократно проводить визуализацию одного и того же участка кожи в режиме реального времени (в различные временные интервалы), представляя возможным мониторировать процессы прогрессирования новообразования кожи, эффективности его лечения и изучения динамического поведения онкологического процесса в коже. Многочисленными исследованиями были определены основные конфокальные характеристики при изучении различных опухолевых поражений, демонстрируя хорошую корреляцию с результатами дерматоскопического и гистологического исследований. Этот диагностический метод позволяет многократно исследовать одну и ту же область кожного покрова, не оказывая повреждающего эффекта, а также контролировать прогрессирование опухолевого процесса, динамику клинической картины и исход лечения.

Ключевые слова: конфокальная микроскопия, флуоресцентная микроскопия, базальноклеточная карцинома, плоскоклеточная карцинома, кожи новообразования, меланома, актинический кератоз

Для цитирования: Хисматуллина З.Р., Чеботарев В.В., Закирова Ю.А., Яшкина А.А. Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия в диагностике онкологической патологии: современные аспекты и перспективы применения. Креативная хирургия и онкология. 2021;11(1):76–84. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-1-76-84>

Confocal Laser Scanning Microscopy in Cancer Diagnosis: Current Issues and Application Outlook

Zarema R. Khismatullina^{1,*}, Vyacheslav V. Chebotarev², Yulia A. Zakirova¹, Adelita A. Jashkina³

¹ Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation

² Stavropol State Medical University, Stavropol, Russian Federation

³ Republican Dermatovenerologic Dispensary, Ufa, Russian Federation

* **Correspondence to:** Zarema R. Khismatullina, e-mail: hzr07@mail.ru, tel.: +7 (919) 611-45-57

Abstract

The review highlights the power and prospects of confocal laser scanning microscopy in cutaneous cancer diagnosis. This non-invasive technology allows optical skin sectioning at a varying depth with no special tissue treatment or staining. This diagnostic method is currently considered the most promising in imaging and assessment of superficial skin neoplasms. It enables a deeper investigation of skin structures at higher beam powers, which, however, implies possible skin damage. Recent technological advances in the field facilitated the development of new, portable, more practical personal confocal laser scanning microscopy devices providing for an efficient and deeper imaging of skin lesions less accessible otherwise. The technology enables a multiple repeated visualisation of the same skin spot at different time intervals for monitoring the neoplasm progression, therapy impact and cancer dynamics in skin. Numerous studies have determined the basic confocal properties of various tumoural lesions and showed a good correlation with dermatoscopy and histology data. This diagnostic technique allows a multiple non-damaging examination of same skin area, as well as the monitoring of tumourigenesis, clinical dynamics and treatment outcome.

Keywords: confocal microscopy, fluorescence microscopy, basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, skin neoplasms, melanoma, actinic keratosis

For citation: Khismatullina Z.R., Chebotarev V.V., Zakirova Y.A., Jashkina A.A. Confocal Laser Scanning Microscopy in Cancer Diagnosis: Current Issues and Application Outlook. *Creative Surgery and Oncology*. 2021;11(1):76–84. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2021-11-1-76-84>

Zarema R. Khismatullina —
Dr. Sci. (Med.), Prof.,
Department of
Dermatovenerology with
courses of Dermatovenerology
and Cosmetology for Advanced
Professional Training,
orcid.org/0000-0001-8674-2803

Vyacheslav V. Chebotarev —
Dr. Sci. (Med.), Prof.,
Department of
Dermatovenerology with
the course of Additional
Professional Education,
orcid.org/0000-0002-7026-9166

Yulia A. Zakirova —
Department of
Dermatovenerology with
courses of Dermatovenerology
and Cosmetology for Advanced
Professional Training,
orcid.org/0000-0002-5406-6887

Adelita A. Jashkina —
Department of Dermatology
No. 4,
orcid.org/0000-0003-1758-9723

Введение

В последние годы дерматологические технологии визуализации сосредоточены на разработке оптических неинвазивных диагностических методик для повышения точности диагностики и преодоления недостатков инвазивного гистологического исследования кожных покровов. Из всех перспективных инструментов, используемых *in vivo*, только конфокальная лазерная сканирующая микроскопия (КЛСМ) позволяет визуализировать кожные структуры с разрешением изображения, очень близким к разрешению световой микроскопии, тем самым выполняя «оптическую биопсию» слоев кожи [1]. Данная неинвазивная технология позволяет оптически разделить кожу на слои различной глубины, не требуя при этом специальной обработки или окраски тканей [2]. Конфокальная микроскопия неинвазивно демонстрирует ядерную и клеточную морфологию в коже человека *in vivo*. При оптическом разрезе 2–5 мкм и разрешении 0,5–1,0 мкм регулярно выполняется визуализация эпидермиса и папиллярной дермы в небольших полях зрения, как правило, 0,5 × 0,5 мм и до глубины 100–200 мкм [3]. Визуализация основана на обнаружении единичных обратно рассеянных фотонов из оптического среза, а контраст обусловлен относительными изменениями показателей преломления и размеров органелл и микроструктур. Сильный сигнал и яркий контраст изображения получаются, в частности, от эпидермальных и дермальных структур (меланин, кератин и коллаген). Визуализация осуществляется в плоскостях, ориентированных параллельно поверхности кожного покрова. Несмотря на то что глубина исследования не превышает 200 мкм, она позволяет исследовать кожно-эпидермальный переход, который обычно находится на глубине 50–150 мкм. Для дерматоонкологов кожно-эпидермальный переход представляет ключевой интерес, так как почти все раковые заболевания кожи возникают и распространяются из базального слоя эпидермиса в этом месте. Поскольку КЛСМ позволяет многократно проводить визуализацию одного и того же участка кожи в режиме реального времени (в различные временные интервалы), представляется возможным мониторировать процессы прогрессирования новообразования кожи, эффективности его лечения и изучения динамического поведения онкологического процесса в коже [3–5].

Конфокальная микроскопия в дерматоонкологии

Конфокальная лазерная сканирующая микроскопия может выполняться в современных условиях в режиме флуоресцирования или отражения изображения. Флуоресцентная конфокальная микроскопия (ФКМ) требует введения флуоресцентного агента для создания контраста в новообразовании. Эта технология используется преимущественно в экспериментальных исследованиях на поврежденных очагах кожного покрова [6]. Отражательная конфокальная микроскопия (ОКМ) основана на различиях в показателях преломления клеточных структур и широко применяется в настоящее

время как неинвазивная оценка меланоцитарных и немеланоцитарных опухолей кожи [7, 8]. Данный метод демонстрирует хорошую корреляцию с результатами дерматоскопического и гистологического исследований. В ряде исследований сообщалось, что КЛСМ позволяет достичь чувствительности 70–92 % и специфичности 84–88 % для меланоцитарных поражений и чувствительности 92–100 % и специфичности 85–97 % для немеланоцитарных поражений кожи [5]. Хотя чувствительность метода КЛСМ сопоставима с чувствительностью дермоскопии, специфичность ее в два раза выше (особенно для слабопигментированных, непигментированных меланоцитарных и немеланоцитарных новообразований кожи). Такие поражения часто не дают специфических особенностей при проведении дермоскопии. Было установлено, что визуализация с помощью КЛСМ особенно диагностически значима для выявления гипомеланотических и амеланотических вариантов меланом (беспигментные формы), достигая чувствительности до 85 % и специфичности до 84 % [5]. Имеются сообщения, что конфокальная микроскопия как исследование второго уровня после дерматоскопии может значительно уменьшить количество диагностических биопсий доброкачественных образований кожи, практически на 50–68 %. Кроме того, дермоскопия в сочетании с визуализацией КЛСМ может достигнуть высокой чувствительности, до 98 % [8].

Этот неинвазивный метод оказался достаточно успешным при диагностике некоторых воспалительных заболеваний кожи, а также для исследования различных динамических процессов в коже. В частности, имеются исследования по успешному применению ОКМ при процессах регенерации кожи после повреждения, оценки кровотока дермальных слоев и тканевой миграции иммунокомпетентных клеток в режиме реального времени в ответ на различные раздражители [9, 10].

В настоящее время ОКМ *in vivo* считается наиболее перспективным методом неинвазивной визуализации для морфологической и динамической характеристики кожных новообразований. С помощью ОКМ появилась возможность определения четких границ опухолевого процесса перед хирургическим иссечением новообразований кожи или другими методами инвазивной терапии [11].

На сегодня уже разработаны современные многослойные приборы, комплексно сочетающие КЛСМ в режиме отражения и флуоресценции, что значительно повышает диагностические показатели выявления, контроля и динамического наблюдения за новообразованиями кожи по сравнению с использованием каждого варианта диагностического прибора в отдельности [12].

Для понимания перспективных возможностей использования ОКМ при диагностике злокачественных новообразований кожи рассмотрим применение этого метода при конкретных дерматоонкологических нозологиях.

Базальноклеточный рак (БКР) является наиболее распространенным злокачественным новообразованием

из всех видов рака кожи. В научной литературе указывают на рост заболеваемости БКР с темпом прироста около 10 % ежегодно во всем мире [13]. Стандартно для подтверждения диагноза БКР необходимо гистологическое исследование биоптата кожи, несмотря на инвазивность процедуры и ее экономические затраты. Ранняя диагностика БКР имеет первостепенное значение, так как частой локализацией этой опухоли являются визуально видимые участки кожного покрова (лицо). Локально деструктивный характер опухоли может привести к обезображиванию пораженных участков кожного покрова, что обуславливает актуальность ранней диагностики БКР [14]. В современной литературе описаны диагностические особенности ОКМ для различных клинических вариантов и типов БКР, демонстрирующие хорошую корреляцию с определенными дерматоскопическими и гистопатологическими данными [15]. Скопление агрегатов базальных клеток БКР располагаются на стыке дермы и эпидермиса в пределах базальной мембраны, которые хорошо визуализируются на изображении ОКМ либо в виде «ярких опухолевых островков» — шнуровидных структур, окруженных расщелинообразными темными пространствами, либо в виде «темных силуэтов» — гипорефлекторных темных участков, очерченных светлой соединительной тканью [15]. Эти агрегаты базальных клеток часто имеют ядра, ориентированные вдоль одной оси, демонстрируя «периферическое палисاديрование» по периферии опухолевых островков [16]. Кроме того, при БКР в дерме могут присутствовать на изображении ОКМ выпуклые и извилистые кровеносные сосуды с интенсивным движением лейкоцитов, а также многочисленные воспалительные клетки различной формы и размеров (лимфоциты, меланофаги), окружающие гнезда опухоли. Внутри агрегатов базальных клеток в пигментированном БКР можно выделить яркие дендритные структуры, соответствующие дендритным меланоцитам [17]. В ретроспективном многоцентровом исследовании, проведенном Nori et al. (2004), оценивалась чувствительность и специфичность пяти критериев БКК на изображении ОКМ. В частности, были выделены: клеточный полиморфизм вышележащего эпидермиса, участки опухолевых клеток с удлинёнными мноморфными ядрами, поляризация ядер, повышенная дермальная васкуляризация и выраженный воспалительный инфильтрат. Идентификация двух или более из этих пяти критериев показала высокую чувствительность (100 %) метода ОКМ для диагностики БКК. Из этих критериев наиболее чувствительными оказались удлинённые мноморфные ядра и поляризация ядер [16], позволяющие достоверно подтвердить (выявить) БКК. Кроме того, эта новая технология может быть диагностическим руководством в определении границ поражения для хирургического иссечения или лазерной абляции очага базальноклеточного рака кожи.

Плоскоклеточная карцинома (ПКК) является вторым наиболее частым немеланомным раком кожи после БКК и появляется преимущественно на открытых участках кожи [18, 19]. Помимо ультрафиолетового облучения,

в патогенезе ПКК предполагается участие различных триггерных факторов риска (вирусные инфекции, воздействие химических агентов, нейроэндокринные факторы, хроническое воспаление). Плоскоклеточный рак кожи имеет различные клинические проявления, включая рак *in situ* (болезнь Боуэна), инвазивные поверхностные очаги и инфильтративные очаги [20]. Актинический кератоз (АК) является наиболее распространенным предраковым поражением кожи с риском прогрессирования до ПКК, с вероятностью в 5–10 %, но некоторые исследователи рассматривают актинический кератоз как раннее проявление ПКК [21].

При оценке ПКК и гипертрофической формы АК методом отражательной конфокальной микроскопии выявляется выраженный гиперкератоз, который значительно ограничивает глубину проникновения. В связи с сильным обратным отражением от богатой кератином поверхности опухоли возникает бледность изображений [22]. Более выраженный беспорядочный сетчатый рисунок в зернистом слое эпидермиса и наличие неопластических очагов в дерме позволяют отдифференцировать ПКК от АК. Кроме того, когда при ПКК толщина поражения позволяет визуализировать дермоэпидермальное соединение, дермальные сосочки могут казаться удлинёнными с петлевыми, круглыми сосудами внутри них, что также может обуславливать диагностические критерии [23]. Однако в случае инфильтративных поражений уровень инвазии обычно недоступен при использовании конфокальной микроскопии. Даже при *ex vivo* КЛСМ во время операции, обнаружение остатков ПКК редко представляется возможным также из-за неотражающих особенностей кератинизации. В исследовании M. Luru et al. (2018) были описаны определенные отличительные особенности ПКК, локализованного на губах: выраженное нарушение структуры базального слоя, обширная атипия кератиноцитов, округлые, расширенные и извитые кровеносные сосуды, сопровождающиеся периваскулярными воспалительными инфильтратами, кожный солнечный эластоз и обильная воспалительная инфильтрация [23]. Более того, КЛСМ имеет потенциал для дифференциации особенностей нормальной слизистой оболочки, дисплазии и ПКК губы в режиме реального времени и поэтому может быть широко использована для предоперационной оценки полей резекции опухоли.

Актуально применение ОКМ и в диагностике меланоцитарных поражений. Меланома кожи является одним из наиболее агрессивных злокачественных новообразований человека, связанной с высокими показателями смертности, несмотря на последние достижения в терапии [24, 25]. Особенно важным является наблюдение за пациентами высокого риска, у которых меланому сложно отличить от невуса. Поэтому если дерматолог сталкивается с поражением, подчиняющимся дерматоскопическому правилу ABCDE или если атипичное поражение является одиночным, то особых трудностей диагностика меланомы не вызывает. И наоборот, у пациентов с многочисленными атипичными невусами визуально идентифицировать поражение

с наибольшим количеством признаков, которые могут представлять собой новую или развивающуюся меланому, практически невозможно. Удаление большого количества невусов у таких пациентов для выявления одной меланомы может быть скрининговым методом, хотя имеются обширные публикации о том количестве невусов, которые следует удалить у пациентов высокого риска для выявления одной меланомы [26]. При данной патологии крайне необходимым было бы широкое внедрение ОКМ как неинвазивного инструмента визуализации на клеточном уровне от поверхностных поражений меланомы до дермальных слоев.

Меланоцитарные очаги имеют в своем составе атипичные меланоциты, атипичные очаги в дермоэпидермальном соединении и атипичные зародышевые клетки в дерме. Преимущество исследования ОКМ *in vivo* в режиме реального времени играет роль также в случае диагностики атипичной беспигментной формы меланомы. Эта технология позволяет проводить неинвазивный мониторинг течения заболевания и контроль терапии злокачественного новообразования [27]. Исследования, посвященные применению этой технологии в диагностике меланомы, показали, что меланоцитарные опухолевые клетки могут быть четко дифференцированы от немеланоцитарных. Например, доброкачественные невусы имеют мономорфные, округлые клетки с яркой окраской, а в меланоме клетки менее яркие, неправильной формы, с разветвленными отростками. В доброкачественных невусах можно найти очаги соединительнотканых клеток и нормально расположенных дермальных меланоцитов, в то время как в меланоме наблюдается расстройство архитектуры и расположения меланоцитарных клеток. Границы кератиноцитов могут быть размыты или полностью отсутствовать при меланоме. Горизонтальные оптические срезы при ОКМ обеспечивают лучшую визуализацию морфологии меланомы, чем классические гистологические срезы, окрашенные гематоксилином и эозином [28].

Не менее актуальным является применение КЛСМ в диагностике кожных лимфом. Кожные лимфомы представляют собой гетерогенную группу лимфопролиферативных нарушений с вовлечением кожи, которые характеризуются клональной пролиферацией зрелых Т-лимфоцитов (>60 % всех случаев), В-лимфоцитов или НК-клеток [29]. Гистопатологическое исследование в сочетании с иммуногистохимией биоптата кожи является главным критерием диагноза, хотя последовательные биопсии часто необходимы, особенно в случае ранних стадий поражения. Имеются сообщения, что КЛСМ уже была использована для диагностики *in vivo* и терапевтического наблюдения за кожными Т-клеточными лимфомами, причем большинство исследований касались его наиболее распространенного типа — грибовидного микоза [29, 30].

Грибовидный микоз (в частности, ранние очаги поражения) может имитировать широкий спектр эритематосквамозных заболеваний кожи, и его клиническая и гистопатологическая диагностика часто является сложной задачей. Наиболее часто регистрируемые

при конфокальной микроскопии признаки грибовидного микоза коррелируют с гистопатологическими находками и включают в себя слаборефрактерные клетки (лимфоциты) и везикулоподобные пространства (скопления Pautrier) внутри эпидермиса, гипорефрактивные папиллярные кольца и расширенные капилляры с толстыми стенками на дермо-эпидермальном стыке [30]. Остальные результаты конфокальной микроскопии носят неспецифический характер и отражают гетерогенную клиническую и гистопатологическую картину поражения. Однако КЛСМ *in vivo*, по-видимому, является надежным альтернативным методом проведения биопсии кожи, что обуславливает уменьшение числа неудачных гистопатологических исследований при грибовидном микозе. В отличие от кожных Т-клеточных лимфом, на сегодня не описаны особенности визуализации и картина конфокальной микроскопии для диагностики В-клеточных и НК-клеточных лимфом.

Кроме широких диагностических возможностей конфокальная лазерная сканирующая микроскопия имеет перспективу применения в исследованиях по канцерогенезу кожи. Канцерогенез кожи — это сложный, многофакторный процесс и актуальная тема для серьезных исследований, учитывая постоянно растущую заболеваемость раком кожи. В дополнение к признанным генетическим и экологическим факторам, длительное воздействие провоспалительных цитокинов и хемокинов в рамках хронического воспаления экспериментально поддерживается в пользу инициации и прогрессирования рака кожи [24].

Проведение исследований химически индуцированного канцерогенеза кожи у мышей является одной из наиболее доступных и экономически эффективных моделей для анализа ранних изменений, участвующих в опухолевом процессе кожи. Двухэтапная модель канцерогенеза кожи была показана в развитии эпителиальных раков в исследовании Abel et al. (2009) на химически индуцированных мышах и применении КЛСМ [31]. Такое разграничение фаз позволяет наблюдать предраковые поражения, и это дает более надежные результаты при тестировании влияния факторов окружающей среды и лекарственных препаратов на опухоли кожи. Было сообщено, что КЛСМ в режиме отражения позволяет в реальном времени наблюдать аномальную архитектуру ткани, атипичные структуры и васкуляризацию, которые сопровождают различные опухоли кожи [31].

Более детальные современные исследования, направленные на оценку специфичности и чувствительности этой технологии, показали, что существует хорошая дифференциация между доброкачественными и злокачественными опухолями. Так, в различных исследованиях чувствительность данного метода варьировала от 90,42 до 97,62 %, а специфичность — от 96,67 до 100 % [32]. Данная оценка не имеет ограничений по возрасту, полу, этнической принадлежности и имеет высокую корреляцию с клиническими, дерматоскопическими и гистологическими результатами. Таким

образом, диагностическая точность, чувствительность и специфичность методик КЛСМ стали хорошей основой для ее внедрения в практику для диагностики меланомы и других новообразований кожи. Эта новая технология приносит (кроме характеристик инвазивности) новые возможности картографирования сложных и атипичных форм меланом [33–38].

Несмотря на все преимущества применения КЛСМ в дерматоонкологической практике, существуют и некоторые ограничения. Наиболее существенным недостатком этой технологии является ограничение глубины проникновения лазера до 200–300 мкм глубины кожного покрова, что позволяет визуализировать только эпидермис и верхнюю часть дермы. Поэтому более глубокие части дермального слоя (сетчатые слои) и подкожно-жировую клетчатку визуализировать, используя имеющиеся в настоящее время конфокальные микроскопы, не представляется возможным [20]. Например, узловые формы меланомы имеют тенденцию к более глубокому поражению, чем максимальная глубина визуализации при КЛСМ, и могут быть диагностически пропущены [39]. Невусы с тяжелой атипией (диспластические и др.) могут привести к ложноположительным результатам, хотя в таких случаях обычно рекомендуется диагностическая биопсия с целью исключения меланомы, и такие полноценные очаги поражения, как правило, полностью удаляются. Можно пропустить малые очаговые зоны меланомы *in situ* в пределах более крупного поражения. Наличие клеток Лангерганса, которые не всегда могут быть дифференцированы от меланоцитарных клеток, также может привести к ложноположительным результатам. А наличие воспалительных инфильтратов в очагах поражения может скрывать клеточную морфологию лежащей в их основе меланомы. Некоторые поражения, такие как невусы Шпица, могут быть спутаны с меланомой и также давать ложноположительные результаты.

Некоторые подтипы базальноклеточного рака, такие как морфеоформный или инфильтративный варианты течения, могут представлять затруднения для обнаружения, так как тонкие нити опухолевых клеток или отдельные атипичные опухолевые клетки могут быть трудно различимы в дермальных слоях [14, 40–43].

Исследование более глубоких структур кожи может быть достигнуто повышением мощности лазера, но это уже может повлечь за собой повреждение кожного покрова. Кроме этого, сам процесс исследования повреждений кожи с помощью КЛСМ занимает значительно больше времени (чем клиническая оценка или дерматоскопия), требует специального обучения и достаточного опыта для интерпретации изображений КЛСМ. Последние технологические прорывы привели к разработке новых, портативных, более практичных ручных устройств КЛСМ, которые обеспечивают быстрое получение изображений и позволяют исследовать повреждения, расположенные в менее доступных областях тела [20]. В отличие от вертикальных срезов, полученных при обычных гистологических исследованиях, КЛСМ позволяет осуществлять виртуальное сечение кожных

слоев на разной глубине, в горизонтальных плоскостях. Для лучшей корреляции с результатами гистологических исследований в настоящее время усилия специалистов-онкологов совместно с инженерами направлены на разработку таких оптических устройств, которые могли бы также выполнять оптические срезы вертикальных плоскостей и затем составлять трехмерные реконструкции очагов поражения кожи [44–50]. Кроме того, КЛСМ не требует специальной обработки тканей или окраски, что обуславливает оттенки серого в изображениях, подобно рентгеновским лучам или ультразвуку [34]. Последнее значительно повышает комплаентность проведения диагностической процедуры.

Заключение

Таким образом, многочисленными исследованиями были определены основные конфокальные характеристики при изучении различных опухолевых поражений, демонстрируя хорошую корреляцию с результатами дерматоскопического и гистологического исследований. Резюмируя, хотелось бы отметить, что возможности применения конфокальной микроскопии достаточно широки, и не только в качестве неинвазивного диагностического инструмента, но и для оценки различных динамических процессов (например, изучение реакции опухоли на проведенную терапию) новообразований кожи.

Мы попытались дать подробную характеристику изображений, полученных с помощью конфокальной микроскопии при основных злокачественных новообразованиях кожи, а также обсудили возможные перспективы применения этой новой диагностической технологии в практике дерматоонкологов.

Информация о конфликте интересов.

Конфликт интересов отсутствует.

Информация о спонсорстве.

Данная работа не финансировалась.

Список литературы

- 1 Ilie M.A., Caruntu C., Lupu M., Lixandru D., Tampa M., Georgescu S.R., et al. Current and future applications of confocal laser scanning microscopy imaging in skin oncology. *Oncol Lett.* 2019;17(5):4102–11. DOI: 10.3892/ol.2019.10066
- 2 Волков И.А., Фриго Н.В., Знаменская Л.Ф., Катунина О.Р. Применение конфокальной лазерной сканирующей микроскопии в биологии и медицине. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2014;90(1):17–24. DOI: 10.25208/0042-4609-2014-90-1-17-24
- 3 Peppelman M., Wolberink E.A., Gerritsen M.J., van de Kerkhof P.C., van Erp P.E. Application of leukotriene B4 and reflectance confocal microscopy as a noninvasive *in vivo* model to study the dynamics of skin inflammation. *Skin Res Technol.* 2015;21(2):232–40. DOI: 10.1111/srt.12181
- 4 Batani A., Brănișteanu D.E., Ilie M.A., Boda D., Ianosi S., Ianosi G., et al. Assessment of dermal papillary and microvascular parameters in psoriasis vulgaris using *in vivo* reflectance confocal microscopy. *Exp Ther Med.* 2018;15(2):1241–6. DOI: 10.3892/etm.2017.5542
- 5 Ghita M.A., Caruntu C., Rosca A.E., Caruntu A., Moraru L., Constantin C., et al. Real-time investigation of skin blood flow changes induced by topical capsaicin. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2017;25(3):223–7. PMID: 29252175
- 6 Ragazzi M., Piana S., Longo C., Castagnetti F., Foroni M., Ferrari G., et al. Fluorescence confocal microscopy for pathologists. *Mod Pathol.* 2014;27(3):460–71. DOI: 10.1038/modpathol.2013.158

- 7 Guida S., Longo C., Casari A., Ciardo S., Manfredini M., Reggiani C., et al. Update on the use of confocal microscopy in melanoma and non-melanoma skin cancer. *G Ital Dermatol Venereol.* 2015;150(5):547–63.
- 8 Pellacani G., De Pace B., Reggiani C., Cesinaro A.M., Argenziano G., Zalaudek I., et al. Distinct melanoma types based on reflectance confocal microscopy. *Exp Dermatol.* 2014;23(6):414–8. DOI: 10.1111/exd.12417
- 9 Caruntu C., Boda D. Evaluation through in vivo reflectance confocal microscopy of the cutaneous neurogenic inflammatory reaction induced by capsaicin in human subjects. *J Biomed Opt.* 2012;17(8):085003. DOI: 10.1117/1.JBO.17.8.085003
- 10 Agozzino M., Gonzalez S., Ardigo M. Reflectance confocal microscopy for inflammatory skin diseases. *Actas Dermosifiliogr.* 2016;107(8):631–9. DOI: 10.1016/j.ad.2016.01.010
- 11 Oh B.H., Kim K.H., Chung K.Y. Skin imaging using ultrasound imaging, optical coherence tomography, confocal microscopy, and two-photon microscopy in cutaneous oncology. *Front Med (Lausanne).* 2019;6:274. DOI: 10.3389/fmed.2019.00274
- 12 Ilie M.A., Caruntu C., Lixandru D., Tampa M., Georgescu S.R., Constantin M.M., et al. *In vivo* confocal laser scanning microscopy imaging of skin inflammation: Clinical applications and research directions. *Exp Ther Med.* 2019;17(2):1004–11. DOI: 10.3892/etm.2018.6981
- 13 Lomas A., Leonardi-Bee J., Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol.* 2012;166(5):1069–80. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2012.10830.x
- 14 Navarrete-Dechent C., Cordova M., Liopyris K., Yelamos O., Aleissa S., Hibler B., et al. Reflectance confocal microscopy-guided carbon dioxide laser ablation of low-risk basal cell carcinomas: A prospective study. *J Am Acad Dermatol.* 2019;81(4):984–8. DOI: 10.1016/j.jaad.2019.06.014
- 15 Villarreal-Martinez A., Bennassar A., Gonzalez S., Malvehy J., Puig S. Application of in vivo reflectance confocal microscopy and ex vivo fluorescence confocal microscopy in the most common subtypes of basal cell carcinoma and correlation with histopathology. *Br J Dermatol.* 2018;178(5):1215–7. DOI: 10.1111/bjd.16421
- 16 Nori S., Rius-Diaz F., Cuevas J., Goldgeier M., Jaen P., Torres A., et al. Sensitivity and specificity of reflectance-mode confocal microscopy for in vivo diagnosis of basal cell carcinoma: a multicenter study. *J Am Acad Dermatol.* 2004;51(6):923–30. DOI: 10.1016/j.jaad.2004.06.028
- 17 Segura S., Puig S., Carrera C., Palou J., Malvehy J. Dendritic cells in pigmented basal cell carcinoma: a relevant finding by reflectance-mode confocal microscopy. *Arch Dermatol.* 2007;143(7):883–6. DOI: 10.1001/archderm.143.7.883
- 18 Mirabile A., Miceli R., Calderone R.G., Locati L., Bossi P., Bergamini C., et al. Prognostic factors in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck.* 2019;41(6):1895–902. DOI: 10.1002/hed.25636
- 19 Boda D., Neagu M., Constantin C., Voinescu R.N., Caruntu C., Zurac S., et al. HPV strain distribution in patients with genital warts in a female population sample. *Oncol Lett.* 2016;12(3):1779–82. DOI: 10.3892/ol.2016.4903
- 20 Shahriari N., Grant-Kels J.M., Rabinovitz H.S., Oliviero M., Scope A. Reflectance confocal microscopy criteria of pigmented squamous cell carcinoma in situ. *Am J Dermatopathol.* 2018;40(3):173–9. DOI: 10.1097/DAD.0000000000000938
- 21 Wolff K., Johnson R.A. *Fitzpatrick's Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology.* 6th ed. NY: McGraw-Hill; 2009.
- 22 Que S.K., Fraga-Braghiroli N., Grant-Kels J.M., Rabinovitz H.S., Oliviero M., Scope A. Through the looking glass: Basics and principles of reflectance confocal microscopy. *J Am Acad Dermatol.* 2015;73(2):276–84. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.04.047
- 23 Lupu M., Caruntu A., Moraru L., Voiculescu V.M., Boda D., Tanase C., et al. Non-invasive imaging techniques for early diagnosis of radiation-induced squamous cell carcinoma of the lip. *Rom J Morphol Embryol.* 2018;59(3):949–53. PMID: 30534839
- 24 Zurac S., Neagu M., Constantin C., Cioplea M., Nedelcu R., Bastian A., et al. Variations in the expression of TIMP1, TIMP2 and TIMP3 in cutaneous melanoma with regression and their possible function as prognostic predictors. *Oncol Lett.* 2016;11(5):3354–60. DOI: 10.3892/ol.2016.4391
- 25 Hoejberg L., Bastholt L., Schmidt H. Interleukin-6 and melanoma. *Melanoma Res.* 2012;22(5):327–33. DOI: 10.1097/CMR.0b013e3283543d72
- 26 Santos I., van Doorn R., Caspers P.J., Bakker Schut T.C., Barroso E.M., Nijsten T.E.C., et al. Improving clinical diagnosis of early-stage cutaneous melanoma based on Raman spectroscopy. *Br J Cancer.* 2018;119(11):1339–46. DOI: 10.1038/s41416-018-0257-9
- 27 Ulrich M., Lange-Asschenfeldt S. In vivo confocal microscopy in dermatology: from research to clinical application. *J Biomed Opt.* 2013;18(6):061212. DOI: 10.1117/1.JBO.18.6.061212
- 28 Farnetani F., Scope A., Braun R.P., Gonzalez S., Guitera P., Malvehy J., et al. Skin cancer diagnosis with reflectance confocal microscopy: reproducibility of feature recognition and accuracy of diagnosis. *JAMA Dermatol.* 2015;151(10):1075–80. DOI: 10.1001/jamadermatol.2015.0810
- 29 Sokolowska-Wojdylo M., Olek-Hrab K., Ruckemann-Dziurdzińska K. Primary cutaneous lymphomas: Diagnosis and treatment. *Postepy Dermatol Alergol.* 2015;32(5):368–83. DOI: 10.5114/pdia.2015.54749
- 30 Fabbrocini G., Mazzella C., Cantelli M., Baldo A., Russo D., De Rosa G., et al. Reflectance confocal microscopy as new diagnostic tool in folliculotropic mycosis fungoides. *Skin Appendage Disord.* 2018;4(2):118–21. DOI: 10.1159/000479822
- 31 Abel E.L., Angel J.M., Kiguchi K., DiGiovanni J. Multi-stage chemical carcinogenesis in mouse skin: fundamentals and applications. *Nat Protoc.* 2009;4(9):1350–62. DOI: 10.1038/nprot.2009.120
- 32 Franceschini C., Persechino F., Ardigo M. In vivo reflectance confocal microscopy in general dermatology: how to choose the right indication. *Dermatol Pract Concept.* 2020;10(2):e2020032. DOI: 10.5826/dpc.1002a32
- 33 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; quiz 941–2. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.02.1138
- 34 Xiong Y.D., Ma S., Li X., Zhong X., Duan C., Chen Q. A meta-analysis of reflectance confocal microscopy for the diagnosis of malignant skin tumours. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(8):1295–302. DOI: 10.1111/jdv.13712
- 35 Ring H.C., Israelsen N.M., Bang O., Haedersdal M., Mogensen M. Potential of contrast agents to enhance in vivo confocal microscopy and optical coherence tomography in dermatology: A review. *J Biophotonics.* 2019;12(6):e201800462. DOI: 10.1002/jbio.201800462
- 36 Serban E.D., Farnetani F., Pellacani G., Constantin M.M. Role of in vivo reflectance confocal microscopy in the analysis of melanocytic lesions. *Acta Dermatovenerol Croat.* 2018;26(1):64–7. PMID: 29782304
- 37 Maher N.G., Solinas A., Scolyer R.A., Puig S., Pellacani G., Guitera P. Detection of desmoplastic melanoma with dermoscopy and reflectance confocal microscopy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(12):2016–24. DOI: 10.1111/jdv.14381
- 38 Pellacani G., Witkowski A., Cesinaro A.M., Losi A., Colombo G.L., Campagna A., et al. Cost-benefit of reflectance confocal microscopy in the diagnostic performance of melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(3):413–9. DOI: 10.1111/jdv.13408
- 39 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
- 40 Lupu M., Caruntu C., Solomon I., Popa A., Lisievici C., Draghici C., et al. The use of in vivo reflectance confocal microscopy and dermoscopy in the preoperative determination of basal cell carcinoma histopathological subtypes. *Dermatol Venereol.* 2017;62:7–13.
- 41 Lupu M., Popa I.M., Voiculescu V.M., Caruntu A., Caruntu C. A systematic review and meta-analysis of the accuracy of in vivo reflectance confocal microscopy for the diagnosis of primary basal cell carcinoma. *J Clin Med.* 2019;8(9):1462. DOI: 10.3390/jcm8091462
- 42 Que S.K., Grant-Kels J.M., Rabinovitz H.S., Oliviero M., Scope A. Application of handheld confocal microscopy for skin cancer diagnosis: advantages and limitations compared with the wide-probe confocal. *Dermatol Clin.* 2016;34(4):469–75. DOI: 10.1016/j.det.2016.05.009
- 43 Peters N., Schubert M., Metzler G., Geppert J.P., Moehrl M. Diagnostic accuracy of a new ex vivo confocal laser scanning microscope compared to H&E-stained paraffin slides for micrographic surgery of basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(2):298–304. DOI: 10.1111/jdv.15243
- 44 Снарская Е.С., Ткаченко С.Б., Кузнецова Е.В., Аплелова А.С. Возможности конфокальной лазерной сканирующей микроскопии в неинвазивной диагностике развития злокачественных эпителиальных опухолей кожи в процессе прогрессирования дерматогелиоза. *Вестник дерматологии и венерологии.* 2016;92(3):75–82. DOI: 10.25208/0042-4609-2016-92-3-75-82
- 45 Peters N., Schubert M., Bauer J., Ghoreschi F.C., Moehrl M. Rapid Lump Examination (RLE) — a bedside 3-dimensional microscopy of tumor specimens. *J Germ Soc Dermatol.* 2019;17(11):1131–9. DOI: 10.1111/ddg.13937

- 46 Hartmann D., Krammer S., Vural S., Bachmann M.R., Ruini C., Sárdy M., et al. Immunofluorescence and confocal microscopy for ex vivo diagnosis of melanocytic and non-melanocytic skin tumors: A pilot study. *J Biophotonics*. 2018;11(3):e201700211. DOI: 10.1002/jbio.201700211 Jerjes W., Hamdoon Z., Hopper C. Structural validation of facial skin using optical coherence tomography: A descriptive study. *Skin Res Technol*. 2020;26(2):153–62. DOI: 10.1111/srt.12791
- 47 Fink C., Haenssle H.A. Non-invasive tools for the diagnosis of cutaneous melanoma. *Skin Res Technol*. 2017;23(3):261–71. DOI: 10.1111/srt.12350
- 48 Tschandl P., Wiesner T. Advances in the diagnosis of pigmented skin lesions. *Br J Dermatol*. 2018;178(1):9–11. DOI: 10.1111/bjd.16109
- 49 Ghita M.A., Caruntu C., Rosca A.E., Kaleshi H., Caruntu A., Moraru L., et al. Reflectance confocal microscopy and dermoscopy for *in vivo*, non-invasive skin imaging of superficial basal cell carcinoma. *Oncol Lett*. 2016;11(5):3019–24. DOI: 10.3892/ol.2016.4354
- 16 Nori S., Rius-Díaz F., Cuevas J., Goldgeier M., Jaen P., Torres A., et al. Sensitivity and specificity of reflectance-mode confocal microscopy for *in vivo* diagnosis of basal cell carcinoma: a multicenter study. *J Am Acad Dermatol*. 2004;51(6):923–30. DOI: 10.1016/j.jaad.2004.06.028
- 17 Segura S., Puig S., Carrera C., Palou J., Malveyh J. Dendritic cells in pigmented basal cell carcinoma: a relevant finding by reflectance-mode confocal microscopy. *Arch Dermatol*. 2007;143(7):883–6. DOI: 10.1001/archderm.143.7.883
- 18 Mirabile A., Miceli R., Calderone R.G., Locati L., Bossi P., Bergamini C., et al. Prognostic factors in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Head Neck*. 2019;41(6):1895–902. DOI: 10.1002/hed.25636
- 19 Boda D., Neagu M., Constantin C., Voinescu R.N., Caruntu C., Zurac S., et al. HPV strain distribution in patients with genital warts in a female population sample. *Oncol Lett*. 2016;12(3):1779–82. DOI: 10.3892/ol.2016.4903
- 20 Shahriari N., Grant-Kels J.M., Rabinovitz H.S., Oliviero M., Scope A. Reflectance confocal microscopy criteria of pigmented squamous cell carcinoma *in situ*. *Am J Dermatopathol*. 2018;40(3):173–9. DOI: 10.1097/DAD.0000000000000938
- 21 Wolff K., Johnson R.A. *Fitzpatrick's Color Atlas and Synopsis of Clinical Dermatology*. 6th ed. NY: McGraw-Hill; 2009.
- 22 Que S.K., Fraga-Braghiroli N., Grant-Kels J.M., Rabinovitz H.S., Oliviero M., Scope A. Through the looking glass: Basics and principles of reflectance confocal microscopy. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73(2):276–84. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.04.047
- 23 Lupu M., Caruntu A., Moraru L., Voiculescu V.M., Boda D., Tanase C., et al. Non-invasive imaging techniques for early diagnosis of radiation-induced squamous cell carcinoma of the lip. *Rom J Morphol Embryol*. 2018;59(3):949–53. PMID: 30534839
- 24 Zurac S., Neagu M., Constantin C., Cioplea M., Nedelcu R., Bastian A., et al. Variations in the expression of TIMP1, TIMP2 and TIMP3 in cutaneous melanoma with regression and their possible function as prognostic predictors. *Oncol Lett*. 2016;11(5):3354–60. DOI: 10.3892/ol.2016.4391
- 25 Hoejberg L., Bastholt L., Schmidt H. Interleukin-6 and melanoma. *Melanoma Res*. 2012;22(5):327–33. DOI: 10.1097/CMR.0b013e3283543d72
- 26 Santos I., van Doorn R., Caspers P.J., Bakker Schut T.C., Barroso E.M., Nijsten T.E.C., et al. Improving clinical diagnosis of early-stage cutaneous melanoma based on Raman spectroscopy. *Br J Cancer*. 2018;119(11):1339–46. DOI: 10.1038/s41416-018-0257-9
- 27 Ulrich M., Lange-Asschenfeldt S. *In vivo* confocal microscopy in dermatology: from research to clinical application. *J Biomed Opt*. 2013;18(6):061212. DOI: 10.1117/1.JBO.18.6.061212
- 28 Farnetani F., Scope A., Braun R.P., Gonzalez S., Guitera P., Malveyh J., et al. Skin cancer diagnosis with reflectance confocal microscopy: reproducibility of feature recognition and accuracy of diagnosis. *JAMA Dermatol*. 2015;151(10):1075–80. DOI: 10.1001/jamadermatol.2015.0810
- 29 Sokolowska-Wojdylo M., Olek-Hrab K., Ruckemann-Dziurdzińska K. Primary cutaneous lymphomas: Diagnosis and treatment. *Postepy Dermatol Alergol*. 2015;32(5):368–83. DOI: 10.5114/pdia.2015.54749
- 30 Fabbrocini G., Mazzella C., Cantelli M., Baldo A., Russo D., De Rosa G., et al. Reflectance confocal microscopy as new diagnostic tool in folliculotropic mycosis fungoides. *Skin Appendage Disord*. 2018;4(2):118–21. DOI: 10.1159/000479822
- 31 Abel E.L., Angel J.M., Kiguchi K., DiGiovanni J. Multi-stage chemical carcinogenesis in mouse skin: fundamentals and applications. *Nat Protoc*. 2009;4(9):1350–62. DOI: 10.1038/nprot.2009.120
- 32 Franceschini C., Persechino F., Ardigò M. *In vivo* reflectance confocal microscopy in general dermatology: how to choose the right indication. *Dermatol Pract Concept*. 2020;10(2):e2020032. DOI: 10.5826/dpc.1002a32
- 33 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; quiz 941–2. DOI: 10.1016/j.jaad.2015.02.1138
- 34 Xiong Y.D., Ma S., Li X., Zhong X., Duan C., Chen Q. A meta-analysis of reflectance confocal microscopy for the diagnosis of malignant skin tumours. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016;30(8):1295–302. DOI: 10.1111/jdv.13712
- 35 Ring H.C., Israelsen N.M., Bang O., Haedersdal M., Mogensen M. Potential of contrast agents to enhance *in vivo* confocal microscopy and optical coherence tomography in dermatology: A review. *J Biophotonics*. 2019;12(6):e201800462. DOI: 10.1002/jbio.201800462
- 36 Serban E.D., Farnetani F., Pellacani G., Constantin M.M. Role of *in vivo* reflectance confocal microscopy in the analysis of melanocytic lesions. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2018;26(1):64–7. PMID: 29782304

References

- 1 Ilie M.A., Caruntu C., Lupu M., Lixandru D., Tampa M., Georgescu S.R., et al. Current and future applications of confocal laser scanning microscopy imaging in skin oncology. *Oncol Lett*. 2019;17(5):4102–11. DOI: 10.3892/ol.2019.10066
- 2 Volkov I. A., Frigo N. V., Znamenskaya L. F., Katunina O. R. Application of confocal laser scanning microscopy in biology and medicine. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2014;90(1):17–24 (In Russ.). DOI: 10.25208/0042-4609-2014-90-1-17-24
- 3 Peppelman M., Wolberink E.A., Gerritsen M.J., van de Kerkhof P.C., van Erp P.E. Application of leukotriene B4 and reflectance confocal microscopy as a noninvasive *in vivo* model to study the dynamics of skin inflammation. *Skin Res Technol*. 2015;21(2):232–40. DOI: 10.1111/srt.12181
- 4 Batani A., Brănișteanu D.E., Ilie M.A., Boda D., Ianosi S., Ianosi G., et al. Assessment of dermal papillary and microvascular parameters in psoriasis vulgaris using *in vivo* reflectance confocal microscopy. *Exp Ther Med*. 2018;15(2):1241–6. DOI: 10.3892/etm.2017.5542
- 5 Ghita M.A., Caruntu C., Rosca A.E., Caruntu A., Moraru L., Constantin C., et al. Real-time investigation of skin blood flow changes induced by topical capsaicin. *Acta Dermatovenerol Croat*. 2017;25(3):223–7. PMID: 29252175
- 6 Ragazzi M., Piana S., Longo C., Castagnetti F., Foroni M., Ferrari G., et al. Fluorescence confocal microscopy for pathologists. *Mod Pathol*. 2014;27(3):460–71. DOI: 10.1038/modpathol.2013.158
- 7 Guida S., Longo C., Casari A., Ciardo S., Manfredini M., Reggiani C., et al. Update on the use of confocal microscopy in melanoma and non-melanoma skin cancer. *G Ital Dermatol Venereol*. 2015;150(5):547–63.
- 8 Pellacani G., De Pace B., Reggiani C., Cesinaro A.M., Argenziano G., Zalaudek I., et al. Distinct melanoma types based on reflectance confocal microscopy. *Exp Dermatol*. 2014;23(6):414–8. DOI: 10.1111/exd.12417
- 9 Caruntu C., Boda D. Evaluation through *in vivo* reflectance confocal microscopy of the cutaneous neurogenic inflammatory reaction induced by capsaicin in human subjects. *J Biomed Opt*. 2012;17(8):085003. DOI: 10.1117/1.JBO.17.8.085003
- 10 Agozzino M., Gonzalez S., Ardigò M. Reflectance confocal microscopy for inflammatory skin diseases. *Actas Dermosifiliogr*. 2016;107(8):631–9. DOI: 10.1016/j.ad.2016.01.010
- 11 Oh B.H., Kim K.H., Chung K.Y. Skin imaging using ultrasound imaging, optical coherence tomography, confocal microscopy, and two-photon microscopy in cutaneous oncology. *Front Med (Lausanne)*. 2019;6:274. DOI: 10.3389/fmed.2019.00274
- 12 Ilie M.A., Caruntu C., Lixandru D., Tampa M., Georgescu S.R., Constantin M.M., et al. *In vivo* confocal laser scanning microscopy imaging of skin inflammation: Clinical applications and research directions. *Exp Ther Med*. 2019;17(2):1004–11. DOI: 10.3892/etm.2018.6981
- 13 Lomas A., Leonardi-Bee J., Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. *Br J Dermatol*. 2012;166(5):1069–80. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2012.10830.x
- 14 Navarrete-Dechent C., Cordova M., Liopyris K., Yélamos O., Aleissa S., Hibler B., et al. Reflectance confocal microscopy-guided carbon dioxide laser ablation of low-risk basal cell carcinomas: A prospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2019;81(4):984–8. DOI: 10.1016/j.jaad.2019.06.014
- 15 Villarreal-Martinez A., Bennassar A., Gonzalez S., Malveyh J., Puig S. Application of *in vivo* reflectance confocal microscopy and ex vivo fluorescence confocal microscopy in the most common subtypes of basal cell carcinoma and correlation with histopathology. *Br J Dermatol*. 2018;178(5):1215–7. DOI: 10.1111/bjd.16421

- 37 Maher N.G., Solinas A., Scolyer R.A., Puig S., Pellacani G., Guitera P. Detection of desmoplastic melanoma with dermoscopy and reflectance confocal microscopy. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2017;31(12):2016–24. DOI: 10.1111/jdv.14381
- 38 Pellacani G., Witkowski A., Cesinaro A.M., Losi A., Colombo G.L., Campagna A., et al. Cost-benefit of reflectance confocal microscopy in the diagnostic performance of melanoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(3):413–9. DOI: 10.1111/jdv.13408
- 39 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
- 40 Lupu M., Caruntu C., Solomon I., Popa A., Lisievici C., Draghici C., et al. The use of in vivo reflectance confocal microscopy and dermoscopy in the preoperative determination of basal cell carcinoma histopathological subtypes. *DermatoVenerol.* 2017;62:7–13.
- 41 Lupu M., Popa I.M., Voiculescu V.M., Caruntu A., Caruntu C. A systematic review and meta-analysis of the accuracy of in vivo reflectance confocal microscopy for the diagnosis of primary basal cell carcinoma. *J Clin Med.* 2019;8(9):1462. DOI: 10.3390/jcm8091462
- 42 Que S.K., Grant-Kels J.M., Rabinovitz H.S., Oliviero M., Scope A. Application of handheld confocal microscopy for skin cancer diagnosis: advantages and limitations compared with the wide-probe confocal. *Dermatol Clin.* 2016;34(4):469–75. DOI: 10.1016/j.det.2016.05.009
- 43 Peters N., Schubert M., Metzler G., Geppert J.P., Moehrl M. Diagnostic accuracy of a new ex vivo confocal laser scanning microscope compared to H&E-stained paraffin slides for micrographic surgery of basal cell carcinoma. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019;33(2):298–304. DOI: 10.1111/jdv.15243
- 44 Snarskaya E.S., Tkachenko S. B., Kuznetsova E.V., Allenova A.S. Potential of confocal laser scanning microscopy for non-invasive diagnostics of malignant epithelial skin tumors in the course of dermatoheliosis progression. *Vestnik Dermatologii i Venerologii.* 2016;92(3):75–82 (In Russ.) DOI: 10.25208/0042-4609-2016-92-3-75-82
- 45 Peters N., Schubert M., Bauer J., Ghoreschi F.C., Moehrl M. Rapid Lump Examination (RLE) — a bedside 3-dimensional microscopy of tumor specimens. *J Germ Soc Dermatol.* 2019;17(11):1131–9. DOI:10.1111/ddg.13937
- 46 Hartmann D., Krammer S., Vural S., Bachmann M.R., Ruini C., Sárdy M., et al. Immunofluorescence and confocal microscopy for ex vivo diagnosis of melanocytic and non-melanocytic skin tumors: A pilot study. *J Biophotonics.* 2018;11(3):e201700211. DOI: 10.1002/jbio.201700211
- 47 Jerjes W., Hamdoon Z., Hopper C. Structural validation of facial skin using optical coherence tomography: A descriptive study. *Skin Res Technol.* 2020;26(2):153–62. DOI: 10.1111/srt.12791
- 47 Fink C., Haenssle H.A. Non-invasive tools for the diagnosis of cutaneous melanoma. *Skin Res Technol.* 2017;23(3):261–71. DOI: 10.1111/srt.12350
- 48 Tschandl P., Wiesner T. Advances in the diagnosis of pigmented skin lesions. *Br J Dermatol.* 2018;178(1):9–11. DOI: 10.1111/bjd.16109
- 49 Ghita M.A., Caruntu C., Rosca A.E., Kaleshi H., Caruntu A., Moraru L., et al. Reflectance confocal microscopy and dermoscopy for *in vivo*, non-invasive skin imaging of superficial basal cell carcinoma. *Oncol Lett.* 2016;11(5):3019–24. DOI: 10.3892/ol.2016.4354