

М.Ю. МЯСНЯНКИН, Г.И. ГАФТОН, д.м.н., профессор, В.В. АНИСИМОВ, д.м.н.
НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России, г. Санкт-Петербург

Подногтевая меланома в практике хирурга и онколога

Подногтевая меланома является редким и малоизвестным широкому кругу практических врачей злокачественным новообразованием, включая онкологов, поэтому выполненная работа имеет и большое практическое значение, так как позволит улучшить диагностику меланомы не только онкологами, но и хирургами, терапевтами, дерматологами и другими специалистами. В данной статье широко и полно представлены клинические проявления подногтевой меланомы, особенно на ранних стадиях ее развития, рекомендован алгоритм своевременной диагностики, предложен оптимальный объем хирургического лечения и выявлены прогностические факторы при этой форме меланомы кожи.

Ключевые слова: подногтевая меланома, клинические проявления, алгоритм диагностики, хирургическое лечение

Актуальность проблемы

Меланома кожи является одной из тех опухолей, которые имеют выраженное агрессивное течение и самую высокую смертность среди всех злокачественных опухолей кожи [1—3]. Меланома кожи является опухолью визуальной локализации, но более чем у трети больных опухоль выявляется на поздних стадиях заболевания [3]. Акрально-лентигозная меланома кожи является одной из разновидностей клинико-морфологических типов меланомы. Она возникает на коже пальцев, межпальцевых промежутков, подошв, ладоней, ногтевого ложа и характеризуется определенными клиническими особенностями, отличными от меланомы кожи других клинико-морфологических форм [2]. У лиц негроидной, монголоидной расы и латиноамериканцев эта форма опухоли встречается не менее чем у половины всех больных меланомой кожи, выявляется, как правило, у пожилых лиц и отличается неуклонным ростом числа заболевших. Наиболее частой формой акрально-лентигозной меланомы у лиц белой расы является подногтевая

меланома (ПМ) (рис. 1). У этой формы меланомы, в отличие от других меланом кожи, основными факторами ее развития является не инсоляция, а различного рода хронические раздражения [4, 5]. К последним относятся обморожения, температурные или механические травмы дистальных фаланг пальцев, выполнение косметических вмешательств при заболеваниях ногтей и др. Скудность клинических проявлений подногтевой меланомы, особенно на ранних стадиях ее развития, отсутствие алгоритма диагностики и четкого описания клинической картины, объема хирургического лечения и прогностических

факторов при этой форме меланоме обуславливают **актуальность** избранной темы публикации.

ПМ — редко встречающееся заболевание, которое, по данным доступной нам литературы, практически не изучалось в России, а за рубежом представлено ограниченным числом публикаций [2, 5].

Материалы и методы исследования

В настоящем исследовании проанализирована база данных НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, включающая информацию о 2500 больных ЗМК, проходивших лечение в период

РИСУНОК 1. Подногтевая меланома I пальца левой кисти



РИСУНОК 2. Клиническая симптоматика начала заболевания



РИСУНОК 3. Диагноз на момент первичного обращения к врачу



с 1991 по 2015 г. Исследован архивный материал лаборатории патологической анатомии НИИО. В данное исследование и анализ включены 445 больных меланомой кожи верхней и нижней конечностей. Из них 40 радикально прооперированных с морфологически подтвержденным диагнозом «подногтевая меланома». Средний возраст пациентов с ПМ на момент установления диагноза составил $66 \pm 1,6$ года (максимальное и минимальное значения равняются 90 и 40 годам соответственно), среди женщин этот показатель равнялся 67 ± 1 год, у мужчин — 64 ± 3 года. В анализируемой группе больных было 30 (75%) женщин и 10 (25%) мужчин, соотношение 3 : 1, при этом существенных возрастных различий между группами мужчин

и женщин в целом не выявлено ($p > 0,05$). Наибольшее число пациентов с ПМ отмечалось в интервале старше 70 лет ($n = 19$). По этнической принадлежности больные (100%) относились к европеоидной расе.

Клинические особенности больных подногтевой меланомой

Сроки от появления первых симптомов заболевания до первичного обращения к врачу у большинства пациентов составляли от 1 до 3 лет.

Установлено, что у 14 (35%) больных ПМ первые симптомы заболевания начинались с появления пигментной линейной вертикальной полоски под ногтем, у 13 (32,5%) к этому симптому добав-

лялось вовлечение ногтевого валика (рис. 2).

Из анамнеза выявлено, что 20 (50%) пациентов обратились за консультацией к дерматологу и только 3 (7,5%) — к районному онкологу.

Поставленные диагнозы при первичном обращении к врачу были разные. Только у 3 (7,5%) пациентов, обратившихся к онкологам, был поставлен истинный диагноз подногтевой меланомы, а у остальных имели место ошибочные диагнозы: грибковое поражение ногтей и воспалительное поражение ногтевой фаланги — 9 (22,5%) и 12 (30%) соответственно (рис. 3). Выявленные факторы риска возникновения ПМ у пациентов были следующими: 6 (15%) — большое количество диспластических невусов, 2 (5%) — светлый фототип

ТАБЛИЦА 1. Клиническая симптоматика первичной опухоли при обращении к онкологу

Клинический симптом	Число больных	Процент
подногтевая пигментная линейная полоска	2	5,0
изъязвление и кровоточивость в области подногтевого ложа	12	30,0
изменение цвета и ломкость ногтевой пластинки	3	7,5
изменение размеров подногтевого образования	5	12,5
рост, кровоточивость, увеличение в размерах подногтевого образования с вовлечением ногтевого валика	13	32,5
отторжение ногтевой пластинки	5	12,5
Итого	40	100,0

РИСУНОК 4. Расположение ПМ в зависимости от конечности

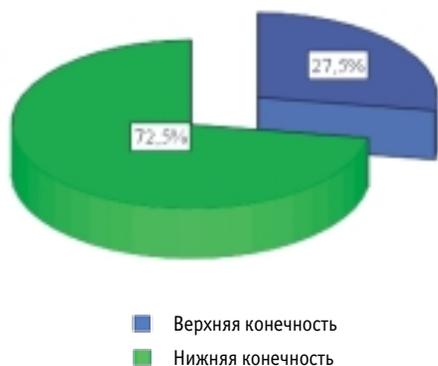


РИСУНОК 5. Количество случаев ПМ на пальцах рук и ног



РИСУНОК 6. Распределение больных ПМ по стадиям

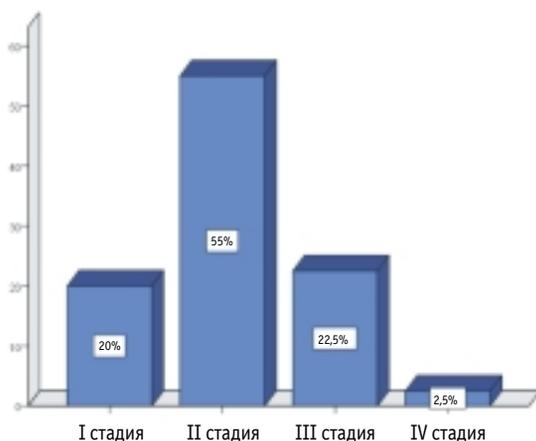
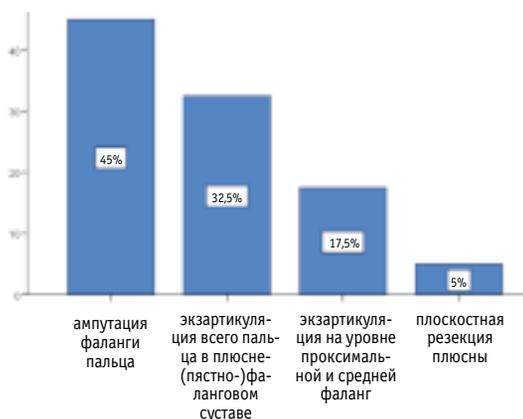


РИСУНОК 7. Виды выполненных хирургических операций по удалению ПМ



кожи, 2 (5%) — рыжеволосые, 1 (2,5%) — наличие веснушек. Ни у одного из пациентов не была отмечена усиленная инсоляция. Известно, что у 12 (30%) пациентов в анамнезе имелась механическая травма ногтевой фаланги, а у 3 (7,5%) — воздействие химических веществ на ногу. У 6 (15%) пациентов имелось нерадикальное удаление ПМ лазером или скальпелем. Только у одного больного был поставлен диагноз метакхронного ПМЗ0, ПМ и базально-клеточный рак кожи туловища. Фоном для развития первичной опухоли по данным анамнеза являлось наличие врожденного или приобретенного невуса у 8 (20%) больных, однако в остальных 32

(80%) случаях ПМ появилась de novo, без какого-либо фона. Распределение больных в зависимости от клинических симптомов первичной опухоли при обращении к онкологу отражено в *таблице 1*. Из нее видно, что наиболее частыми симптомами были следующие: рост, кровоточивость, увеличение в размерах подногтевого образования с вовлечением в опухоль ногтевого валика (признак Хатчинсона) у 13 (32,5%). Морфологическая верификация диагноза была получена у 38 (95%) больных, в двух (5%) случаях ПМ биопсия не выполнялась. По виду выполненной биопсии преобладал отпечаток с поверхности подногтевого образования

(45%) (*табл. 2*). Во всех случаях (n = 38) исследования были информативны. ПМ у большинства больных располагалась на пальцах нижней конечности — 29 (75,5%), на верхней конечности — у 11 (24,5%) (*рис. 4*). Чаще было поражение пальцев левой стопы, чем правой: 16 (40%) и 13 (32,5%) соответственно. Опухоль локализовалась у 7 (17,5%) больных на пальцах правой кисти, на пальцах левой кисти — у 4 (10%). В структуре поражения пальцев стоп и кистей преобладают большие пальцы: 21 (52,5%) и 8 (20,0%) соответственно (*рис. 5*). На *рисунке 6* представлено распределение больных по стадиям. Удельный вес больных II и III ста-

ТАБЛИЦА 2. Виды диагностической биопсии при ПМ

Вид биопсии	Число больных	Процент
соскоб с поверхности подногтевого образования	6	15,0
отпечаток с поверхности подногтевого образования	18	45,0
пункционная биопсия подногтевого образования	9	22,5
краевая резекция ногтевой пластины с матриксэктомией	5	12,5
не выполнялась биопсия	2	5,0
Итого	40	100,0

дии составил 55% (n = 22) и 22,5% (n = 9) соответственно, тогда как удельный вес больных I стадии равнялся 20% (n = 8), а IV стадии — 2,5% (n = 1).

Всем 40 больным проводилось хирургическое лечение первичной опухоли. Наиболее частым видом хирургической операции была ампутация на разном уровне фаланг пальцев (18 или 45%) и экзартикуляция всего пальца в плюсне-(пястно-)фаланговом суставе (13 или 32,5%), значительно реже выполнялись экзартикуляция на уровне проксимальной и средней фаланг (7 или 17,5%) и плоскостная резекция плюсны (2 или 5%) (рис. 7).

Изучая влияние объема хирургической операции на отдаленные результаты лечения ПМ, оказалось, что более благоприятный прогноз имел место при выполнении ампутации на уровне средней трети средней фаланги пальца. Так, результаты 5-летней выживаемости при выполнении этой операции были выше, чем при экзартикуляции всего пальца в плюсне-(пястно-)фаланговом суставе, и составили 52% (медиана 72 ± 20 мес.) против 29% (медиана 41 ± 4 мес.). Однако различия оказались статистически не достоверными (p = 0,4) (рис. 8). Этот факт дает нам основания реко-

мендовать ампутацию на уровне средней трети средней фаланги пальца как операцию выбора при ПМ. Выполнение этой операции максимизирует функциональную способность конечности и улучшает тем самым качество жизни пациента.

Также не прослеживалась зависимость 5-летней выживаемости больных от уровня фаланги при ампутации пальца. У больных при ампутации на уровне средней трети средней фаланги она составила 62%, на уровне средней трети проксимальной — 39%, медиана жизни была 78 ± 41 и 54 ± 7 мес. соответственно (p = 0,8) (рис. 9).

РИСУНОК 8. Общая выживаемость больных ПМ в зависимости от объема хирургической операции (p = 0,4)

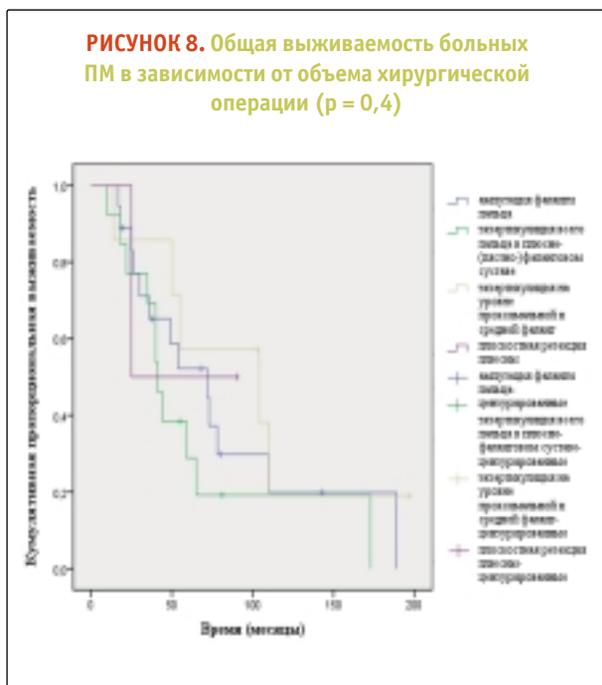


РИСУНОК 9. Общая выживаемость больных ПМ в зависимости от уровня фаланги при ампутации (p = 0,8)

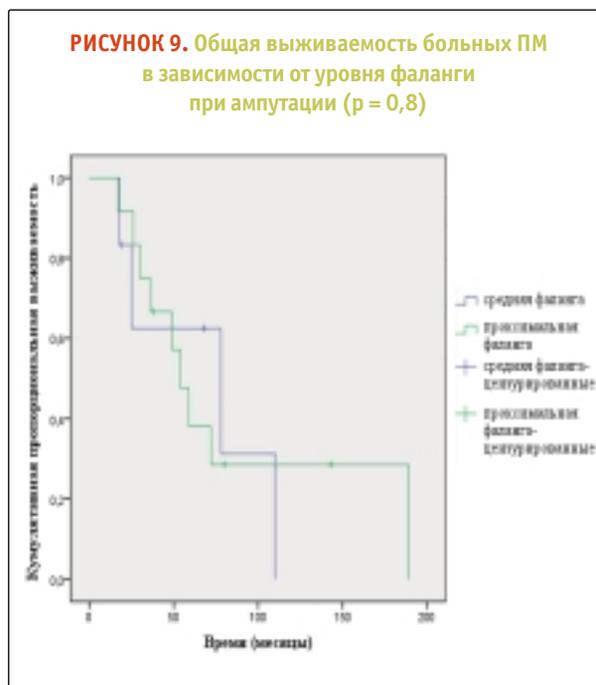


РИСУНОК 10. Оценка общей выживаемости у пациентов с ПМ

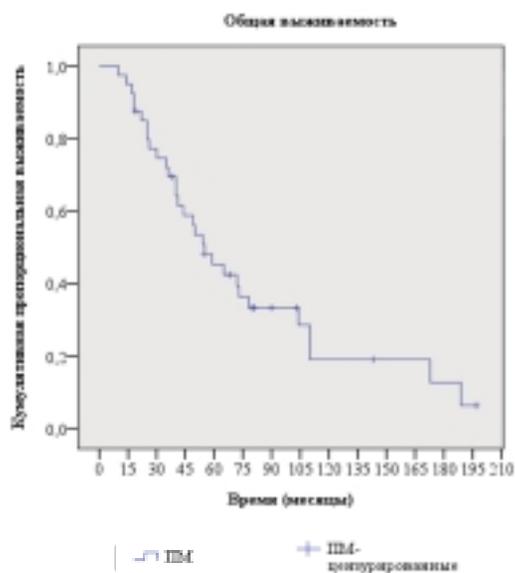
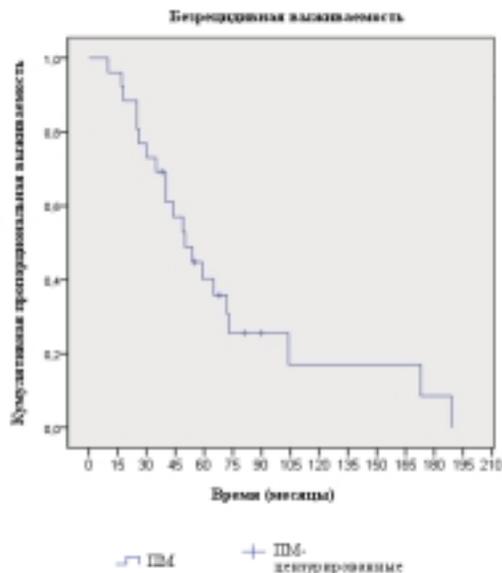


РИСУНОК 11. Оценка безрецидивной выживаемости у пациентов с ПМ



Клинико-морфологические факторы прогноза у больных ПМ

Для полной оценки воздействия независимых факторов на показатели выживаемости после лечения проведен однофакторный анализ Log-rank Test и многофакторный анализ с использованием

регрессионной модели пропорциональных интенсивностей Кокса (Cox). Возникновение любого рецидива ПМ после операции достоверно влияло на ухудшение отдаленных результатов хирургического лечения ($p = 0,03$). Влияние значимых факторов прогноза представлено в таблице 3.

Отдаленные результаты хирургического лечения больных ПМ

Показатель 5-летней общей выживаемости (ОВ) больных ПМ безотносительно стадии составил 47%, при этом 10-летний рубеж пережили 20% больных. Медиана ОВ составила $55 \pm 9,4$ мес. (95% ДИ,

РИСУНОК 12. Общая выживаемость больных в группах ПМ и ЗМК ($p = 0,0001$)

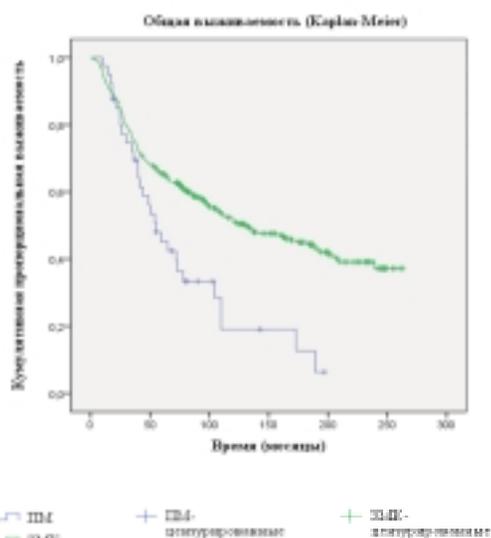
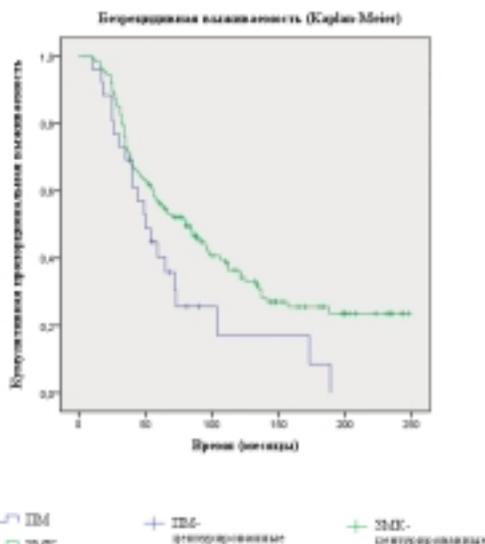


РИСУНОК 13. Безрецидивная выживаемость больных в группах ПМ и ЗМК ($p = 0,03$)

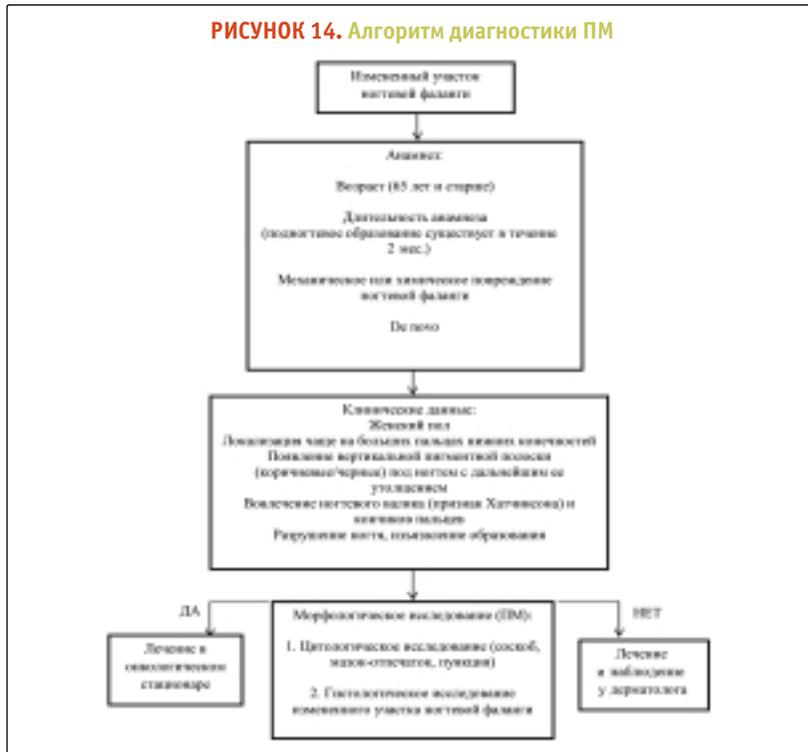


36,4—73,5) (рис. 10). Из 40 (100%) человек, перенесших операции по поводу ПМ, к настоящему времени живы 10 (25%). Большинство пациентов погибло от прогрессирования основного заболевания — 19 (47,5%), от сопутствующих заболеваний — 9 (22,5%), с 2 (5%) была потеряна связь. Показатель 5-летней безрецидив-

ТАБЛИЦА 3. Влияние факторов прогноза на отдаленные результаты лечения ПМ

Фактор прогноза	Многофакторный анализ (Cox)	Однофакторный анализ (Log-rank Test)
Возраст	p = 0,02	p = 0,04
Изъязвление ПМ	p = 0,03	p = 0,04
Уровень инвазии по Кларку	p = 0,07	p = 0,03
Поражение кости фаланги	p = 0,04	p = 0,03
Прогрессирование ПМ	p = 0,03	p = 0,4

РИСУНОК 14. Алгоритм диагностики ПМ



ной выживаемости (БВ) больных ПМ безотносительно стадии составил 40%. Медиана БВ составила 50 ± 8,1 мес. (95% ДИ, 34,0—65,9) (рис. 11). При изучении отдаленных результатов лечения ПМ проведен сравнительный анализ с группой из 405 больных меланомой кожи верхней и нижней конечностей (ЗМК). В группе сравнения показатель 5-летней общей выживаемости безотносительно стадии достигал 70%, при ПМ равнялся 47% (p = 0,0001) (рис. 12), а показатель 5-летней безрецидивной выживаемости безотносительно стадии составил 59% (при ПМ — 40%, p = 0,03) (рис. 13).

Алгоритм диагностики ПМ

Разработанный алгоритм диагностики своевременного выявления ПМ должен быть основан на анамнестических данных, клиническом проявлении заболевания, результатах морфологического исследо-

вания измененного участка ногтевой фаланги пальца (рис. 14).

Выводы

1. Операцией выбора при локализованной ПМ является ампутация пальца на уровне средней трети средней фаланги. Выполнение этой операции максимизирует функциональную способность конечности и улучшает тем самым качество жизни пациента.
2. Если в течение двух месяцев клинически нельзя исключить ПМ, то должна быть выполнена биопсия измененного участка вплоть до краевой резекции ногтевой пластины с матриксэктомией.
3. Наиболее важными прогностическими факторами прогноза при хирургическом лечении ПМ являются возраст, уровень инвазии опухоли по Кларку, изъязвления эпителия, поражение опухолью кости фаланги, прогрессирование ПМ.
4. У больных ПМ имеет место худший прогноз заболевания по сравнению с больными меланомой верхних и нижних конечностей (p = 0,0001).

ИСТОЧНИКИ

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина*, 2009, 20(3): 158.
2. Мяснянкин М.Ю., Гафтон Г.И., Анисимов В.В. и др. Акральная лентигинозная меланома: современное состояние проблемы. *Вопросы онкологии*, 2015, 61(4): 563–570.
3. Bradford PT, Goldstein AM, McMaster ML et al. Acral lentiginous melanoma. Incidence and survival pattern in the United States, 1986–2005. *Archives of Dermatological Research*, 2009, 145: 427–434.
4. Phan A, Touzet S, Dalle S et al. Acral lentiginous melanoma: a clinicoprognostic study of 126 cases. *Br J Dermatol*, 2006, 155: 561–569.
5. Soundry E, Gutman H, Feinmesser M et al. «Gloves-and-socks» melanoma: does histology make a difference? *Dermatol Surg*, 2008, 34: 1372–1378.