

**Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт онкологии имени Н.Н. Петрова»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

на правах рукописи

**МЯСНЯНКИН
МИХАИЛ ЮРЬЕВИЧ**

ПОДНОГТЕВАЯ МЕЛАНОМА.

Клинико-морфологические особенности, диагностика, лечение

Специальность: 14.01.12 – онкология

14.03.02 – патологическая анатомия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:

доктор медицинских наук

Валентин Вадимович Анисимов

доктор медицинских наук, профессор

Дмитрий Евгеньевич Мацко

Санкт-Петербург

2016

Содержание

Введение	3
Глава 1. Обзор литературы.....	9
Глава 2. Материал и методы исследования.....	28
Глава 3. Результаты собственных исследований.....	38
3.1. Клинические особенности больных подногтевой меланомой (ПМ).....	38
3.2. Морфологические особенности ПМ.....	53
3.3. Отдаленные результаты хирургического лечения больных ПМ.....	61
3.4. Клинико-морфологические факторы прогноза у больных ПМ.....	67
3.5. Алгоритм диагностики ПМ.....	83
Глава 4. Обсуждение результатов исследования.....	85
Выводы	95
Практические рекомендации	97
Список литературы	98

Список сокращений

AJCC – American Joint Committee on Cancer

АЛМ – акральнo-лентиgинозная меланома

БВ – безрецидивная выживаемость

ДИ – доверительный интервал

ЗМК – злокачественная меланома кожи

НИИО – Научно-исследовательский институт им. Н.Н. Петрова

ОВ – общая выживаемость

ОСВ – опухоль-специфическая выживаемость

ПМ – подногтевая меланома

ПМЗО – первично-множественное злокачественное образование

Соавт. – соавторы

Введение

Ежегодно в мире регистрируют около 2 млн больных онкологическими заболеваниями кожи, среди которых меланома составляет только 3-5 %. Однако, именно эта опухоль имеет достаточно агрессивное течение и является главной причиной смерти больных с онкопатологией кожи [1, 7, 63, 65]. Среднегодовой темп прироста заболеваемости населения меланомой в мире составляет около 5 % и считается одним из самых высоких среди злокачественных новообразований всех локализаций, уступая только раку легкого [1, 7]. В Российской Федерации заболеваемость меланомой кожи в период с 2000 по 2010 год увеличилась с 3,18 до 3,95 случаев на 100 тыс. населения. Среднегодовой темп прироста составил 1,99 %, а общий прирост заболеваемости 21,81 % [7]. Примечательно, что показатели заболеваемости продолжают увеличиваться среди населения, как европеоидной расы, так и остальных рас [12, 51, 58, 106].

Известно, что своевременная ранняя диагностика меланомы и адекватное ее лечение позволяет добиться стойкого излечения у 90 % больных [6, 12, 86]. Несмотря на то, что меланома кожи является опухолью визуальной локализации, более трети больных обращаются к онкологам на поздних стадиях заболевания [18, 37, 85, 94]. Разнообразие анатомических локализаций первичных ЗМК, их клинико-морфологические и биологические особенности, агрессивность течения определяют необходимость и трудности морфологической диагностики. Одним из клинико-морфологических типов заболевания является акрально-лентигозная меланома (АЛМ), возникающая на коже пальцев, межпальцевых промежутков, подошв, ладоней, и ногтевого ложа [2, 4, 5, 18, 19, 32, 64]. Однако эти локализации могут быть представлены и другими морфологическими типами меланом [4, 16, 19, 61]. Особое место в структуре АЛМ занимает подногтевая меланома (ПМ) [32, 55, 74].

ПМ – редко встречающееся заболевание, которое по данным доступной нам литературы практически не изучалось в России, а зарубежом представ-

лено ограниченным числом публикаций [3, 4, 55, 74]. К настоящему времени в доступной нам литературе не обнаружено ни одного рандомизированного исследования по этой проблеме. В основном, данные о ПМ были собраны благодаря ретроспективным наблюдениям за последние несколько десятилетий, и рекомендации по лечению и диагностике были определены в результате дифференциальной диагностики ПМ с различными болезнями ногтей и ногтевого ложа [24, 50].

Актуальность изучения АЛМ, вместе с тем и ПМ, возрастает из-за увеличения заболеваемости ими [12, 18, 32, 40]. У лиц с темной кожей (негроидной, монголоидной расы и латиноамериканцев) на ее долю приходится 50 – 70% [19, 23, 56, 106]. Болеют преимущественно люди пожилого возраста (старше 50 лет) [74, 97]. Самая частая форма АЛМ у представителей белой расы – подногтевая. К основным факторам риска развития ПМ, в отличие от других форм ЗМ, где инсоляция является доказанным фактором риска возникновения меланомы кожи [12, 19, 32], относятся хронические раздражения, обморожения, температурные или механические травмы дистальных фаланг пальцев, выполнение косметических вмешательств при заболеваниях ногтей [18].

Диагноз ПМ на поздних стадиях устанавливается без особого труда. Диагностика на ранних стадиях весьма затруднена. ПМ необходимо дифференцировать в большинстве случаев с грибковым поражением ногтевого ложа (онихомикозом), панарицием, подногтевой и подэпидермальной гематомой, бородавкой, кавернозной тромбированной гемангиомой, невусом [19, 55, 88]. Развитие заболевания может быть медленным с лимфогенным характером метастазирования или обладать агрессивным течением с быстрой диссеминацией. С целью постановки диагноза или выявления точной причины пигментации ногтевого ложа применяется тонкоигольная или трепан-биопсия с последующим патоморфологическим исследованием материала.

Приблизительно у 40 % пациентов с ПМ выявляется мутация в гене *C-kit*, а у 5 % – мутация в гене *BRAF*, в отличие от меланом других локализа-

ций, где на последнюю мутацию приходится 40 % случаев [17, 59, 100, 107]. Целесообразность назначения цитотоксической адъювантной химиотерапии остается спорной. Учитывая данные рандомизированных исследований по изучению BRAF-ингибиторов и утвержденные рекомендациями по терапии метастатической меланомы, BRAF-ингибиторы вызывают объективный ответ более чем у половины больных метастатической меланомой с мутацией BRAF V600 [20]. При ПМ возможный успех может иметь и применение C-kit ингибиторов [26].

Таким образом, все аспекты, касающиеся как своевременной диагностики, так и клинического течения, прогноза и эффективности лечения ПМ представляются актуальными для проведения комплексного исследования с целью оптимизации лечения больных ПМ.

Цель исследования

Выявление клинических и морфологических особенностей подногтевой меланомы (ПМ), позволяющих оптимизировать диагностику, лечение и прогнозирование заболевания

Задачи исследования

1. Определить клинико-морфологические особенности ПМ у пациентов.
2. Выявить факторы прогноза заболевания.
3. Разработать алгоритм диагностики ПМ.
4. Определить отдаленные результаты лечения пациентов с ПМ.
5. Предложить операцию выбора у больных ПМ.
6. Сравнить отдаленные результаты лечения больных ПМ с контрольной группой больных меланомой кожи верхних и нижних конечностей.

Научная новизна исследования

На основании анализа клинико-морфологических данных разработан алгоритм своевременной диагностики первичной ПМ.

Определены клинические особенности течения заболевания у пациентов с ПМ.

Разработаны практические рекомендации по хирургическому лечению больных ПМ.

На основе сравнительного анализа основных клинико-морфологических и иммуногистохимических особенностей ПМ, выявлены неблагоприятные прогностические признаки заболевания.

Научно-практическая значимость исследования

Внедрение результатов настоящей работы в онкологическую практику позволяет оптимизировать раннюю диагностику этой редкой формы злокачественной меланомы кожи.

По результатам проведенного исследования показана значимость комплексного клинико-морфологического и иммуногистохимического анализа в диагностике ПМ.

Рекомендованный объем оперативного вмешательства поможет максимизировать функциональную способность конечности, что улучшит качество жизни пациента.

Определение независимых факторов, обладающих прогностической значимостью в отношении выживаемости пациентов, позволит выделить группу больных с неблагоприятным прогнозом.

Внедрение результатов в клиническую практику

Результаты работы внедрены и используются в практической и научно-исследовательской работе ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие в хирургическом лечении

больных ПМ, в сборе данных, анализе результатов морфологического и иммуногистохимического исследований. Подготовка базы данных, статистическая обработка и анализ полученных результатов выполнены лично автором.

Основные положения, выносимые на защиту

1) Наиболее важными клинико-морфологическими особенностями, характеризующими ПМ, являются значительная длительность анамнеза, появление опухоли de novo, патогномоничный признак Хатчинсона, локализация новообразования преимущественно на нижних конечностях, преимущественное поражение ногтевой фаланги больших пальцев, преобладание акрально-лентигинозного типа и беспигментных форм опухоли, IV уровень инвазии по Кларку и средняя толщина опухоли по Бреслоу 5,5 мм.

2) Основными факторами прогноза заболевания при хирургическом лечении ПМ являются: возраст пациентов, уровень инвазии опухоли по Кларку, изъязвление эпителия, прорастание опухоли в кость фаланги, любое прогрессирование заболевания.

3) Своевременная диагностика ПМ основывается на комплексной оценке анамнестических, клинических данных и на результатах морфологического исследования

4) Операцией выбора при ПМ является ампутация на уровне средней трети средней фаланги пальца.

5) Непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения больных ПМ оказались неудовлетворительными.

6) ПМ обладает значительной биологической агрессивностью, которая проявляется высокой частотой метастазирования.

Апробация работы

Диссертационная работа апробирована на совместной научной конференции отделения общей онкологии и урологии и отделения химиотерапии и

инновационных технологий НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова 31 мая 2016 года.

Публикации по теме диссертации

По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, в том числе 4 статьи в центральных рецензируемых журналах, рекомендованных ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, глав, посвященных материалам и методам, результатам, обсуждению, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Диссертационная работа изложена на 108 страницах, включает 22 таблицы и 53 рисунка. Список литературы состоит из 109 источников, в том числе 8 отечественных и 101 иностранных авторов.

ГЛАВА 1.

Обзор литературы

Ежегодно в мире регистрируют около 2 млн больных онкологическими заболеваниями кожи, среди которых меланома составляет только 3-5 %. Однако, именно эта опухоль характеризуется достаточно агрессивным течением и является главной причиной смерти больных с онкопатологией кожи [1, 7, 36, 63, 65]. Среднегодовой темп прироста заболеваемости населения меланомой в мире составляет около 5 % и считается одним из самых высоких среди злокачественных новообразований всех локализаций, уступая только раку легкого [1, 7]. В Российской Федерации заболеваемость меланомой кожи в период с 2000 по 2010 год увеличилась с 3,18 до 3,95 случаев на 100 тыс. населения. Среднегодовой темп прироста составил 1,99 %, а общий прирост заболеваемости 21,81 % [7]. Примечательно, что показатели заболеваемости продолжают увеличиваться среди населения, как европеоидной расы, так и остальных рас [12, 51, 58, 106].

Известно, что своевременная ранняя диагностика меланомы и адекватное ее лечение позволяет добиться стойкого излечения у 90 % больных [6, 12, 86]. Несмотря на то, что меланома кожи является опухолью визуальной локализации, более трети больных обращаются к онкологам на поздних стадиях заболевания [18, 37, 85, 94]. Особенно трудна для ранней диагностики первичная меланома с локализациями на коже пальцев, межпальцевых промежутков, подошв, ладоней, в области ногтевых пластин [21, 40, 72, 93]. В медицинской литературе семиотика меланом этих локализаций изучена и освещена явно недостаточно.

Терминология

Термин «акральная лентигинозная меланома» в научной литературе трактуется неоднозначно. В большей части публикаций, считается, что АЛМ локализуется на коже ладоней и подошв, пальцев и ногтевого ложа, в то вре-

мя как другие авторы включают в этот термин тыльные поверхности кожи кисти и стоп [40, 90, 91, 95]. В российских исследованиях исторически используется первое определение [2, 3, 4, 5].

В 1976 г R.J. Reed к уже известным крупным клинико-морфологическим подтипам меланомы – поверхностно-распространяющейся меланоме, злокачественному лентиго и узловой меланоме, добавил отдельный клинико-морфологический тип – акральную лентигинозную меланому, что позднее было подтверждено рядом авторов [44, 72, 96]. Однако, гораздо раньше в 1834 г Boyer A. дал первое клиническое описание АЛМ [22]. Автором была диагностирована подногтевая меланома (ПМ) пятого пальца правой кисти у 58-летнего мужчины. В 1886 году J. Hutchinson описал меланому подногтевого ложа, и назвал ее «меланотический панариций» из-за визуального сходства с последним. Первоначально автор описывал: «...тщательное наблюдение за краем воспаленной полоски, граница угольно-черного цвета, все это если слегка заметно, то достаточно для постановки диагноза. Я видел, по крайней мере, полдюжины таких случаев. Требовалась ранняя ампутация... » [45]. АЛМ локализуется на коже пальцев, межпальцевых промежутков, ладоней, подошв, ногтевом ложе и имеет определенные гистологические особенности (см. ниже). Необходимо помнить, что на коже вышеперечисленных локализаций могут также иметь место и остальные подтипы меланом [4, 16, 19, 61, 83]. Однако АЛМ должна рассматриваться отдельно из-за своих клинико-морфологических особенностей [29, 52, 91]. Особое место в структуре этого подтипа меланомы занимает ПМ [32, 55, 74].

Эпидемиологические особенности

По данным литературы расовые различия отчетливо прослеживаются в заболеваемости ПМ [19, 23, 56, 48, 91, 106]. В Немецком многоцентровом исследовании удельный вес пациентов с ПМ составил 2 % от всех больных меланомой кожи [52]. Однако в исследовании японских врачей доля АЛМ достигла 77 % из всех диагностированных случаев меланомы кожи, ПМ – 40 %

[91, 96]. Подобных исследований в Российской Федерации в доступной литературе нами не найдено. В африканских и афро-американских исследованиях отмечается самый высокий процент меланомы кожи локализуемой на непигментированных областях, а именно на подошвах, ладонях, пальцах, ногтевом ложе [56]. Таким образом, ПМ является наиболее распространенным типом меланомы у негроидной и монголоидной рас [56, 91, 96, 97, 106].

Этиология

Несмотря на то, что ногтевая пластинка представляет определенное препятствие для ультрафиолетовых лучей, инсоляция является доказанным фактором риска возникновения меланомы кожи [12, 31, 37, 65]. Не менее важным этиологическим фактором является механическая травма. В исследовании С. Kuchelmeister и соавт. 17 % пациентов отметили появление опухоли после предшествующей травмы кожи, и 21 % связали с травмой пальцев [52]. Высокий процент появления АЛМ на больших пальцах рук и ног может объяснять важную роль травмы в этиологии подногтевой меланомы (ПМ), которая расценивается как частный случай АЛМ [19, 52, 84]. Действительно, ряд авторов в зарубежной литературе отмечают развитие ПМ после травмы [32, 52, 67, 94]. Однако большинство исследователей не придерживаются такой причинно-следственной связи [25, 34, 84]. По данным D.A. Hudson и соавт. роль травмы ногтя как этиологического фактора выявлялась только в 20 % случаях [44], в другом исследовании Н. Takematsu и соавт. в 44 % [96]. М. Mohrle, Н.М. Hafner (2002) в этиологии ПМ отдавали роль травме в связи с тем, что она может инициировать пролиферацию меланоцитов и их последующую малигнизацию [67].

Клинические проявления

Начало заболевания характеризуется появлением коричнево-черных пятнышек или линейных вертикальных полосок под ногтевой пластинкой. Распространение пигментации на кожу ногтевых валиков и кончиков паль-

цев, описанное Хатчинсоном [45], традиционно рассматривается как важный симптом ПМ [52, 74, 97]. Подногтевые меланомы часто начинаются с изменения окраски ногтя от коричневого до черного цвета и последующего утолщения, расщепления или разрушения ногтевой пластины. Неравномерное гиперпигментированное ногтевое ложе, изменяющееся до темно-коричневой окраски, отмечается под ногтевой пластинкой [91]. Некоторые авторы полагают, что признак Хатчинсона является самым важным симптомом подногтевой меланомы [15, 52, 97]. По данным Н. Takematsu 31 % ПМ начинаются с пигментированных полосок, с последующим отторжением ногтевой пластинки и изъязвлением ногтевого ложа [96].

ПМ в 33 % случаев клинически может быть представлена беспигментной формой [28, 72, 103], что существенно затрудняет визуальную диагностику. К сожалению, клинически ошибочный диагноз не редок у пациентов с ПМ [27, 51, 52, 64, 68]. Таким образом, незнание семиотики ПМ может привести запоздалой диагностике, что влечет за собой прогрессирование опухолевого процесса. ПМ часто ошибочно расценивают как бородавку, костную мозоль, грибковые заболевания, гипергрануляции, подногтевые гематомы, кератоакантомы, незаживающие язвы, инородное тело, невус, вросший ноготь [24, 93, 94]. По данным ряда авторов, средний интервал времени с момента появления первых признаков ПМ до обращения пациента к врачу составляет 2,5 года [52, 66, 97]. На более поздних стадиях визуально ПМ представляет собой бляшковидное образование коричневого или черного цвета с нечеткими контурами, неравномерной окраски.

Рядом зарубежных авторов предложена клинико-диагностическая шкала в баллах, которая определяет показания к выполнению диагностической биопсии (табл. 1.1) [55].

Клиническая система подсчета баллов

Фактор риска	Баллы
Возраст (50-70 лет)	1
Этнос (Азия, Африка)	1
Пигментные полосы (коричневые/черные)	2
Ширина полосы (более 3 мм)	2
Граница полосы (размытые)	2
Знак Хатчинсона (наличие)	3

По мнению авторов, группу высокого риска составляют пациенты, набравшие 5 и более баллов. Этим больным необходимо выполнение биопсии измененного участка ногтевого ложа. К числу наиболее распространенной системы оценки повышенного риска развития подногтевой меланомы относится аббревиатура ABCDEF, описывающая ПМ:

- «А» обозначает возраст (age) с пиком заболеваемости на пятой, шестой и седьмой декадах жизни, а также наименование этнических групп (афроамериканцы, лица азиатского происхождения и коренные американцы, т.е. индейцы), на представителей которых приходится одна треть случаев подногтевой меланомы.
- «В» обозначает цвет, коричневый или черный (brown, black), и ширину (breadth) от 3 мм и более.
- «С» указывает на изменение пигментации (coloration) ногтевой полосы или отсутствие изменения (change) после адекватного лечения.
- «D» обозначает палец (digit) как наиболее частая область поражения.
- «Е» означает распространение (extension) пигмента на проксимальный и/или латеральный ногтевой валик (признак Хатчинсона).
- «F» указывает на семейный (family) или личный анамнез диспластического невуса или меланомы.

Все эти клинические системы способствуют раннему выявлению столь трудно диагностируемого заболевания [32, 51, 74, 97].

В ряде публикаций отмечено, что изъязвление опухоли чаще наблюдается именно при ПМ, чем при других типах меланомы [18, 74]. ПМ возникает из ногтевого ложа и может распространяться на ногтевые валики [15, 19, 92].

ПМ чаще развивается у пожилых людей [52, 91, 97]. По возрастному распределению ПМ схожа с злокачественным лентиго, где пик приходится на седьмой десяток жизни пациентов, в то время как поверхностно-распространяющаяся и узловая меланома имеют пик к шестидесяти годам [52, 77, 97]. Средний возраст больных ПМ находится в диапазоне от 55 до 68 лет в европейских странах [19, 43, 52]. В азиатских странах пик заболеваемости приходится на шестую декаду жизни у мужчин и женщин [91, 97]. Мужчины заболевают в два раза чаще, чем женщины [34, 44]. Напротив, в Европе заболеваемость ПМ у мужчин меньше, чем у женщин [52, 74].

Согласно Т. Kuchelmeister и соавт. ПМ поражала ногтевые фаланги пальцев стоп в 14 % случаях, пальцев кистей в 5 %. [52]. Таким образом, пальцы нижних конечностей значительно чаще поражаются, чем верхних [48, 74, 94]. Ногтевое ложе является особенно частым местом развития АЛМ, частота составляет 16-19 % [52, 97]. По данным ряда других авторов ПМ возникает чаще на руках, чем на ногах [32, 74]. В Японских исследованиях, количество подногтевых меланом на пальцах руки составило 62-72 %, на пальцах ноги 28-38 %, при этом на большом пальце руки и большом пальце ноги локализовалась в 82 % [96, 97].

Специфика локализации опухолевого процесса и его скрытость на первой стадии затрудняет визуализацию новообразования самим пациентом. Поэтому диагноз ПМ зачастую устанавливается уже на этапе ее вертикального разрастания и начала распространения метастазов [52, 68, 73].

Морфологические особенности

Морфологически ПМ имеют свои особенности. Для ПМ на ранних стадиях характерна горизонтальная фаза роста. За этой стадией следует про-

рыв базальной мембраны, что знаменует следующий этап развития, а именно вертикальный рост [61, 92, 105]. Таким образом, этот подтип меланомы клинически характеризуется двухфазным ростом, с более быстрым развитием от совершенно плоского образования до поражения всех слоев кожи, чем это наблюдается в других подтипах. Поражение кожи характеризуется акантозом, слой эпидермальных клеток кожи характеризуется равномерным утолщением по всей площади без выделяющихся выростов, разрастанием рогового слоя, появлением сосудистого рисунка, и лентигинозным распространением атипичных меланоцитов вдоль базального эпидермиса на границе опухоли [16, 61, 92, 105]. Внутриэпидермальный компонент ПМ включает крупные атипичные меланоциты с большим количеством, часто полиморфных ядер и ядрышек, и цитоплазмой, заполненной гранулами меланина [61, 70, 105]. Атипичные клетки ПМ не обладают ярко выраженным педжетоидным типом распространения, а располагаются ближе к базальной мембране, образуя непрерывный слой [77]. Такие меланоциты в базальном слое участвуют в сложных дендритных процессах [70, 92]. Среди популяций таких клеток встречаются клеточные элементы, имеющие в цитоплазме большое количество меланина. Чем больше таких клеток в ткани опухоли, тем более интенсивную окраску она будет иметь макроскопически под ногтевой пластинкой. В фазе вертикального роста, опухолевые узлы часто содержат преимущественно веретенообразные клетки и связаны с развитием фиброзной тканевой реакции [61, 70, 92]. На этом этапе пигмент преимущественно накапливается в центральной области опухолевого очага. Это затрудняет определение истинной площади распространения поражения и создает сложности хирургу при выборе границ краевой резекции ногтевой пластины с матриксэктомией при верификации процесса. Узловой компонент экзофитных опухолей характеризуется опухолевыми клетками в виде гнезд и тенденцией к миграции в роговой слой [61, 70, 105]. На границе между эпидермисом и дермой зачастую наблюдается интенсивная инфильтрация лимфоцитарными клетками. В 33 % случаях ПМ являются беспигментными формами [28, 72, 103].

Как и в других типах меланом, иммуногистохимическое исследование S-100 белка, HMB-45 и MART-1 (также известен как Melan-A) имеют большое диагностическое значение для постановки диагноза ПМ [41, 75, 76, 81]. S-100 протеин (95 % положительный) является более чувствительным маркером, чем HMB-45 (80 %) или MART-1 (70 %) [49, 76]. Тем не менее, S-100 протеин-негативные ПМ встречаются в 12 % [10]. HMB-45 в большем проценте случаев хорошо коррелирует с содержанием меланина, нежели S-100, HMB-45 – негативные случаи встречаются во всех беспигментных случаях акральной меланомы [76, 81]. Клетки меланомы также экспрессируют виментин [10, 49]. Кроме этого, при ПМ может определяться фокусное окрашивание антицитокератина CAM5.2 и эпителиальных мембранных белков [75, 81].

Благодаря уникальной анатомии ногтевого ложа и дермы, примыкающей надкостницы дистальной фаланги, трудно классифицировать поражение на основе уровня инвазии по Кларку [19, 29, 43], поэтому эта классификация, разработанная для меланом кожи, по мнению некоторых авторов мало приемлема к ПМ из-за отличия морфологии кожи [29, 43]. Строение кожи здесь имеет ряд особенностей [61]. В области ложа очень хорошо развит сосочковый слой дермы. Он образует многочисленные продольные гребешки и бороздки, идущие параллельно друг другу; они дублируются гребешками и бороздками на ногтевой пластине, образуя индивидуальный для каждого человека рисунок. В бороздках проходят кровеносные сосуды; вследствие такого их расположения при различных заболеваниях или травмах геморрагические элементы под ногтями имеют вид штрихов. Сетчатый слой дермы содержит большое количество соединительнотканых волокон, часть которых расположена параллельно, а часть – перпендикулярно ногтю. Последние достигают надкостницы дистальной фаланги пальца и соединяются с нею, образуя фиксирующий связочный аппарат [61]. Над сосочковым слоем дермы лежит эпидермис ложа. В отличие от самой кожи здесь фактически не обнаруживаются промежуточные слои — шиповатый, зернистый и блестящий, в которых последовательно должны проходить процессы ороговения, а роговой слой

представлен ногтевой пластиной [16, 61, 105]. Под ее свободным краем эпителий ложа переходит в кожу пальца.

Ряд исследователей предложили модифицированную систему, которая сохранила определение Кларка для уровней I и V, а II, III и IV уровни заменены на измерения в миллиметрах [97]. Определение Бреслоу – измерение самой толстой части меланомы от поверхности интактного эпителия до самой глубокой точки инвазии, сохранено. Для ПМ, как и для меланом кожи используется седьмое издание руководства по стадированию злокачественных новообразований Объединенного американского комитета по раку (American Joint Committee on Cancer, AJCC), выпущенном в 2009 г, где сочетается микростадийность первичного поражения, основанная на глубине инвазии по Кларку, толщине опухоли по Бреслоу, наличия или отсутствия изъязвления [11] (табл. 1.2). Группировка по стадиям представлена в табл.1.3.

Таблица 1.2

Объединенная TNM/AJCC система стадирования меланомы кожи (7-е издание, 2009 г)

T — первичная опухоль	Толщина опухоли по Бреслоу	Изъязвление, уровень по Кларку
T1	≤1,0 мм	а – без изъязвления и уровень инвазии по Кларку II-III
		б – с изъязвлением и уровень инвазии по Кларку IV-V
T2	1,01–2,0 мм	а – без изъязвления
		б – с изъязвлением
T3	2,01–4,0 мм	а – без изъязвления
		б – с изъязвлением
T4	>4,0 мм	а – без изъязвления
		б – с изъязвлением

N — регионарные лимфоузлы	Количество метастазов	Характер поражения
N1	Метастаз в 1 лимфоузле	a – микрометастазы
		b – макрометастазы
N2	Метастазы в 2–3 лимфоузлах	a – микрометастазы
		b – макрометастазы
		c – транзиторные метастазы/сателлиты без регионарных метастазов
N3	Метастазы в 4-х и более л/у или конгломерат лимфатических узлов или транзиторные метастазы/сателлиты с регионарными метастазами	
M — отдаленные метастазы	Локализация метастазов	Активность лактатдегидрогеназы в крови
M1a	Кожа, подкожная клетчатка, лимфатические узлы нерегионарного коллектора	В пределах нормы
M1b	Легкие	В пределах нормы
M1c	Другие висцеральные метастазы	В пределах нормы
	Любые отдаленные метастазы	Повышена

Таблица 1.3

Группировка по стадиям (TNM/AJCC 7-е издание, 2009 г)

Стадия	T	N	M
Стадия IA	T1a	No	Mo
Стадия IB	T1b	No	Mo
	T2a	No	Mo
Стадия IIA	T2b	No	Mo
	T3a	No	Mo
Стадия IIB	T3b	No	Mo
	T4a	No	Mo
Стадия IIC	T4b	No	Mo
Стадия IIIA	T1-4a	N1a,2a	Mo
Стадия IIIB	T1-4b	N1a,2a	Mo
	T1-4a	N1b,2b,2c	Mo
Стадия IIIC	T1-4b	N1b,2b,2c	Mo
	T любое	N3	Mo
Стадия IV	T любое	N любое	M1

Молекулярно-генетические особенности

Исследования с использованием сравнительной геномной гибридизации (comparative genomic hybridization – CGH) меланом выявили несколько геномных областей (11q13, 22q11-13, 5p15) с аномальной амплификацией в ПМ [17, 30, 89, 99]. Значительный прогресс в понимании молекулярных механизмов развития меланомы связан с появлением данных о неоднородном распределении молекулярных нарушений в меланомах различных локализаций [33, 99]. Наиболее известным меланома-ассоциированным генетическим событием является активация гена BRAF, кодирующим серин-треониновую протеинкиназу [20, 26, 54]. Подобные мутации в наибольшей степени характерны для меланом, расположенных на скрытых от солнечного облучения участках кожи – в этих случаях частота повреждений BRAF составляет более 60 %. BRAF-негативные меланомы кожи зачастую содержат мутацию друго-

го онкогена, а именно NRAS [54, 60, 107]. В отличие от меланом кожи, слизистые и акральные меланомы отличаются значительной частотой активации рецепторной тирозинкиназы KIT [33, 100, 108]. Существенно, что для каждого из перечисленных выше мутированных белков уже разработаны специфические ингибиторы, причём антагонисты BRAF и KIT уже широко применяются в клинической практике [59, 26, 65].

Молекулярные характеристики ПМ изучены в недостаточной степени – главным препятствием для проведения информативных исследований является относительная редкость этой разновидности меланом. Приблизительно у 40 % пациентов ПМ выявляется мутация в гене C-kit, а мутация BRAF имеет низкую частоту – в большинстве исследований она находится в диапазоне от 0 до 15-17 % [33, 107, 108], в отличие от меланом других локализаций, где на последнюю мутацию приходится 40 % случаев [20]. Учитывая данные рандомизированных исследований по изучению применения BRAF-ингибиторов при метастатической меланоме, которые свидетельствуют об объективном ответе у более половины больных с мутацией BRAF V600 [17, 20], применение C-kit ингибиторов может иметь возможный успех и при прогрессировании ПМ. Это открывает определённые терапевтические перспективы, т.к. специфический ингибитор KIT, иматиниб, за последние годы стал одним из самых доступных таргетных препаратов [26, 35, 108]. Частота мутаций NRAS составляет 15-17 %; примечательно, что недавно были опубликованы результаты успешных испытаний ингибиторов серин-треониновой киназы MEK у пациентов с NRAS-ассоциированной меланомой [17, 54, 60, 108]. Целесообразность назначения цитотоксической адъювантной химиотерапии остается спорной. Необходимо дальнейшее исследования для понимания биологических основ заболевания с целью оптимизации лечения.

Диагностика

Своевременная диагностика и последующее радикальное лечение ПМ у пациентов способствуют благоприятному прогнозу [32, 37, 74]. Необходима

дифференциальная диагностика с неопухолевыми заболеваниями, такими как онихомикоз, травма, пиогенные гранулемы, паронихии, гемангиомы, невусы, гематомы и другие [9, 24, 27, 48, 87, 88]. Ряд авторов высказываются о том, что для постановки диагноза ПМ достаточно признака Хатчинсона и разрушение части ногтя [15,19, 32, 52, 97]. Продолжающийся линейный рост темных полосок под ногтем, тем более их утолщение говорят о злокачественном процессе. Имеются результаты исследований запоздалой диагностики ПМ, достигающей в среднем 24 месяца [52]. Поскольку меланоциты в ногтевом ложе не вырабатывают меланин, есть высокая вероятность амелотической формы, которые также могут затруднять диагностику [21, 43, 72, 103]. По данным одного исследования, только у 7 % пациентов с ПМ последняя была диагностирована в I стадии, тогда как начальная стадия имела место у 80 % больных меланомой кожи туловища [74]. Золотым стандартом в диагностике данной онкопатологии кожи является биопсия пораженного участка [32, 50, 66], позволяющая добиться морфологической верификации процесса, получив материал, как для цитологического, так и для гистологического исследования. Пациенты с темным цветом кожи и прозрачными очагами продольной меланонихии на нескольких ногтях обычно нуждаются только в наблюдении. У лиц же со светлой кожей при наличии одиночной темной полоски под ногтем в течении длительного периода необходима биопсия [32, 50]. Диагноз ПМ в далеко зашедших стадиях устанавливается без особого труда [52, 73]. Диагностика на ранних стадиях весьма затруднена. Развитие заболевания может быть медленным с лимфогенным характером метастазирования или обладать агрессивным течением с быстрой диссеминацией. С целью постановки диагноза или выявления точной причины пигментации ногтевого ложа применяется тонкоигольная или трепан-биопсия с последующим патоморфологическим исследованием материала. Цитологическая диагностика является достоверным методом окончательного подтверждения диагноза [52, 97]. Тонкоигольная аспирационная биопсия имеет высокую чувствительность и специфичность. В тех случаях, когда по техническим причинам не выпол-

нить биопсию, показана краевая резекция ногтевой пластины с матриксэктомией (по типу эксцизионной биопсии с гистологическим исследованием) [52, 66] (рис. 1.1).

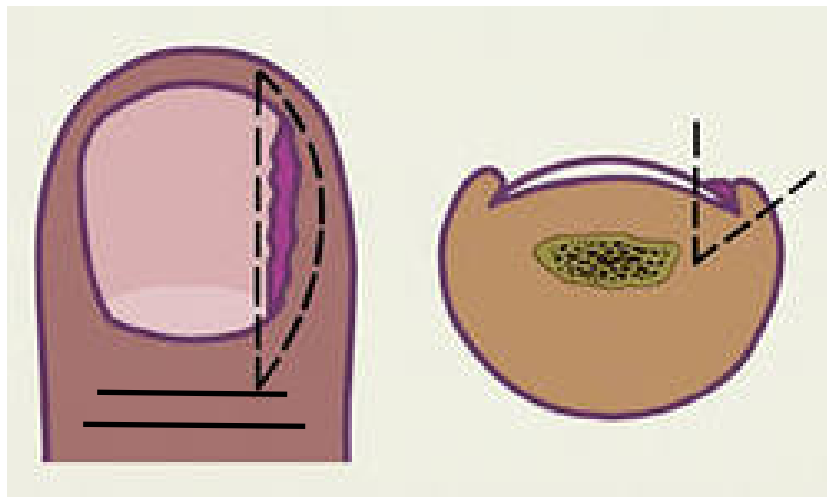


Рисунок 1.1 Краевая резекция ногтевой пластины с матриксэктомией (по типу эксцизионной биопсии с гистологическим исследованием)

Выполняется биопсия самого темного участка пигментированной полосы в пределах ногтевого ложа до надкостницы с отступом от пораженного участка не менее 3 мм для учета бокового роста опухоли. Рекомендовано удаление или части или всей ногтевой пластинки [32, 97], и выполнение биопсии только хирургическим путем, в то время как трепан-биопсия, электрическая коагуляция или кюретаж ногтевой пластинки не позволяют точно стадировать меланому, и могут стимулировать развитие злокачественного процесса [32, 97]. Допускается повторная биопсия, если первоначальный материал не был достаточно информативен [32, 50, 98].

В последнее время важную роль в диагностике поражений кожи как меланоцитарной, так и немеланоцитарной природы играет дерматоскопия [28, 46, 80]. Этот метод может являться диагностическим инструментом в дифференциальной диагностике этого опасного для жизни заболевания. Однако до настоящего момента ни один из представленных в информационных

источниках обзор литературы не включал в себя детальное изучение дерматоскопических признаков ПМ. Встречаются лишь отдельные статьи, посвященные дерматоскопическим особенностям, а также описание клинических случаев [21, 46, 80]. Ввиду отсутствия в настоящее время общепризнанных критериев дерматоскопической картины ПМ, дерматоскопия не может рекомендоваться для диагностики.

Лечение и результаты

Хирургическое лечение имеет решающее значение для больных ПМ. Традиционно с 1886 года радикальной операцией для ПМ является ампутация или экзартикуляция пораженных пальцев, а при распространении опухоли на кожу ладоней и подошв ампутация на уровне плюневых и пястных костей, при поражении межпальцевых промежутков проводятся плоскостные резекции стопы или кисти [45]. Однако это приводит не только к серьезным нарушениям функции конечности и косметическому дефекту, но и не обеспечивает стойкое излечение [43, 68, 73, 78, 82]. В 1992-1994 годах два исследования показали, что отдаленные результаты лечения пациентов при выполнении экзартикуляции на уровне пястно-, плюсно-фаланговых суставов с закрытием дефекта свободным кожным лоскутом с одной стороны или плоскостных резекций с другой не различаются друг от друга [43, 78]. В своей работе Р.К. Finley и соавт. отразили аналогичные результаты выживаемости пациентов при таком же характере операций при ПМ [39]. В исследовании, проведенном в Германии, М. Moehrle и соавт. отразили результаты «функциональных» операций при ПМ, заключающихся в иссечении опухоли с отступом 10 мм и частичной резекцией дистальной фаланги [68]. Они пришли к выводам, что ампутация на уровне средней трети дистальной фаланги, не приводит к снижению показателей общей выживаемости и повышению частоты рецидивирования. Однако, работа Т. Cohen и соавт. показали, что подобные операции имеют высокую вероятность развития местного рецидива, и впоследствии пациент может нуждаться в ампутации на более высоком

уровне [32]. Известно, что при экономном иссечении меланомы, значительно возрастает риск развития местного рецидива [98]. Исследователи, которые при хирургическом лечении использовали микрографическую технику Mohs, позволяющую точно определить минимальные границы резекции путем полного интраоперационного гистологического исследования краев резецируемого фрагмента [57, 62, 69] получали лучший косметический эффект, путем уменьшения количества резекции ткани, но высокий процент развития местного рецидива [14]. Однако, Z. Matrai и соавт. опубликовали результаты, которые показали, что использование для срочного гистологического исследования конфокальной флуоресцентной микроскопии, спектроскопии и современных иммуногистохимических технологий дает возможность использовать технику Mohs при иссечении ПМ [14, 62, 109]. В процессе операции по Mohs опухоль удаляется поочередно, делая тончайшие (не более пяти микрон) горизонтальные срезы, причем каждый слой среза тотчас же подвергается гистологическому анализу. Срезы ткани осуществляют механическим скальпелем, направленным по отношению к плоскости кожи под углом 45°, используя при этом технику хирургической эксцизии. Удаление опухоли производится до тех пор, пока не будет отсутствия опухолевых клеток в краях резекции. В 2013 г. J.T. Nguyen и соавт. в журнале *Annals of Plastic Surgery* опубликовали результаты лечения подногтевой меланомы в клинике Мейо (Mayo Clinic), согласно которым иссечение опухоли с использованием техники по Mohs и свободной кожной пластики не приводит к ухудшению результатов лечения по сравнению с ампутацией фаланги [73]. Y. Veronesi и соавт. в своем исследовании выявили, что показатели общей выживаемости и безрецидивного периода пациентов с ПМ, не зависят от отступа в 1 см при иссечении опухоли при предполагаемой глубине инвазии опухоли по Бреслоу менее 1 мм [102]. По данным С.М. Valch и соавт. при глубине поражения от 1 до 4 мм, при иссечении опухоли достаточен отступ от опухоли в 2 см [13]. J.M. Thomas и соавт. отразили в своих работах высокий риск местного рецидива

при отступе 1 см по сравнению с 3 см, поэтому ими предложен отступ 3 см для поражения 2 мм и более в глубину [98].

Регионарное метастазирование по данным O'Leary и соавт. первичной опухоли у больных ПМ в лимфатические узлы имеет место в 30 % случаев. [74] В большинстве европейских странах биопсия сторожевого лимфатического узла является стандартной процедурой для выявления скрытых метастазов в регионарных лимфатических узлах [36, 71, 101]. Однако роль биопсии сторожевого узла и селективной лимфодиссекции остается спорной. J.A. O'Leary и соавт. не показали значительного увеличения результатов 5-летней выживаемости пациентов ПМ с промежуточной толщиной опухоли (0.76-4.0 мм) при выборочной профилактической лимфаденэктомии [74]. При поражении сторожевого лимфатического узла немедленная лимфаденэктомия улучшает показатели безрецидивной выживаемости [71].

Анализ наблюдений различных исследователей позволяет заключить, что для ПМ характерен достаточно высокий потенциал местного рецидивирования после хирургического удаления, что значительно ухудшает прогноз заболевания [52, 68]. Как следует из вышеизложенного по вопросам оперативного лечения ПМ кожи, имеют место значительные разногласия, начиная от обоснования щадящих «функциональных» хирургических вмешательств, до объемных, калечащих операций. Очевидно, при современном состоянии проблемы трудно ожидать абсолютной эффективности от использования только одного хирургического метода лечения. Возможно, что комплексное воздействие на опухоль оказалось бы более действенным. Однако данных по использованию комбинированного и комплексного методов лечения применительно к ПМ в доступной нам литературе не выявлено.

Прогностические факторы

Популяционных исследований результатов выживаемости больных ПМ с использованием мультивариантного анализа в доступных публикациях ока-

залось немного. По данным литературы прогноз оставляет желать лучшего. ПМ обладает высоким потенциалом к агрессивному течению болезни [18, 32, 74]. Прогностически важными факторами являются поздняя диагностика, пол, расовая принадлежность, рецидив заболевания, толщина опухоли по Breslow в момент постановки диагноза, наличие изъязвления эпителия, уровень инвазии опухоли по Кларку, поражение кости фаланги пальца [18, 32, 43, 74]. По данным Т. Cohen и соавт. при унивариантном анализе относительный риск смерти для мужчин превышает таковой у женщин в 1.7 раз [32]. Толщина опухоли по Breslow является наиболее важным прогностическим фактором для этого заболевания [32, 74, 79]. В исследовании Т. Cohen и соавт. уровень инвазии IV и V по Кларку были выявлены у 33 из 49 пациентов на момент постановки диагноза [32]. В этом же исследовании средняя толщина опухоли по Breslow составила 3,5 мм. Тем не менее, есть некоторые исследования, в которых показано, что ПМ может протекать более агрессивно вне зависимости от толщины опухоли [52, 73, 97]. В исследовании немецких специалистов у 63 из 64 пациентов (98,5 %) с ПМ после хирургического лечения выявлены регионарные метастазы [40]. В том же исследовании показано, что результаты 5 - летней выживаемости подногтевой меланомы увеличились с 53% в 1982-1989 гг. до 83 % в 1990-2000 гг., возможно, вследствие ранней диагностики ПМ и оптимизации методов лечения [68, 71]. В работе Н. Takematsu и соавт. в группе больных с ПМ результаты 5-летней выживаемости составили 40% и определялись глубиной инвазии опухоли и состоянием регионального лимфатического аппарата [96]. Однако, по данным Sutherland С.М. и соавт., показатель 5-летней выживаемости составил 18% [95]. В исследовании Т. Cohen и соавт. в группе из 49 больных с ПМ показала менее благоприятные результаты 5-летней выживаемости при локализации на пальцах стопы, чем кисти (40% против 72%) [32].

Таким образом, на основании данных литературы можно прийти к заключению о том, что ПМ является самостоятельной и, независимой агрессивной нозологической формой заболевания [12, 52, 74].

Специфика локализации опухолевого процесса и его скрытость на первой стадии затрудняет визуализацию новообразования самим пациентом. Поэтому диагноз ПМ зачастую устанавливается уже на этапе вертикального разрастания и начала распространения метастазов. Согласно данным литературы, ПМ является достаточно редким онкологическим заболеванием с плохим прогнозом. Следует признать, что по причине малого количества пациентов и отсутствия данных рандомизированных исследований до сих пор отсутствуют стандарты диагностики, хирургического лечения и рекомендаций по лекарственному лечению такого агрессивно текущего злокачественного новообразования. На настоящий момент для пациентов на начальной стадии ПМ «золотым стандартом» является радикальное удаление первичной опухоли с биопсией сигнальных лимфатических узлов [36, 71, 101]. На поздних стадиях заболевания радикальная операция не улучшает существенно показатели общей и безрецидивной заболеваемости. Прогноз главным образом зависит от ранней диагностики, а так же от радикальности хирургического лечения и своевременности лекарственной терапии. Очевидно, нуждаются в разработке комплексные методы лечения больных ПМ [47, 104].

Глава 2

Материал 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 с 1991 по 2015 гг. Исследован архивный материал лаборатории патологической анатомии НИИО.

В соответствии с целью и для решения поставленных задач 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 $66 \pm 1,6$ лет (максимальное и минимальное значения равняются 90 и 40 годам, соответственно), среди женщин этот показатель равнялся 67 ± 1 лет, у мужчин – 64 ± 3 лет (рис. 2.1).

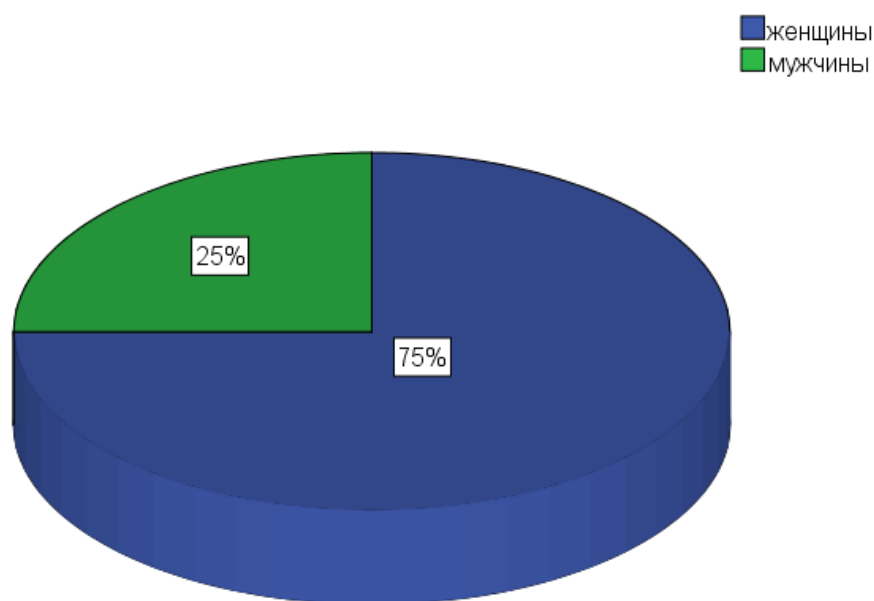


Рисунок 2.1 Соотношение больных по полу в анализируемой группе

В анализируемой группе больных было 30 (75%) женщин и 10 (25%) мужчин, соотношение 3 : 1 (табл. 2.1), при этом существенных возрастных

различий между группами мужчин и женщин в целом не выявлено ($p>0,05$). Наибольшее число пациентов с ПМ отмечались в интервале старше 70 лет ($N=19$) (рис. 2.2). По этнической принадлежности больные (100%) относились к европеоидной расе.

Таблица 2.1

Распределение больных ПМ по полу и возрасту

Пол	Число больных	Возрастные группы			
		40-49 лет	50-59 лет	60-69 лет	старше 70 лет
Мужчины	10 (100 %)	1 (10,0 %)	3 (30,0 %)	3 (30,0 %)	3 (30,0 %)
Женщины	30 (100 %)	2 (6,7%)	3 (10,0 %)	9 (30,0 %)	16 (53,3 %)
Общее число больных	40 (100 %)	3 (7,5 %)	6 (15,0 %)	12 (30,0 %)	19 (47,5 %)

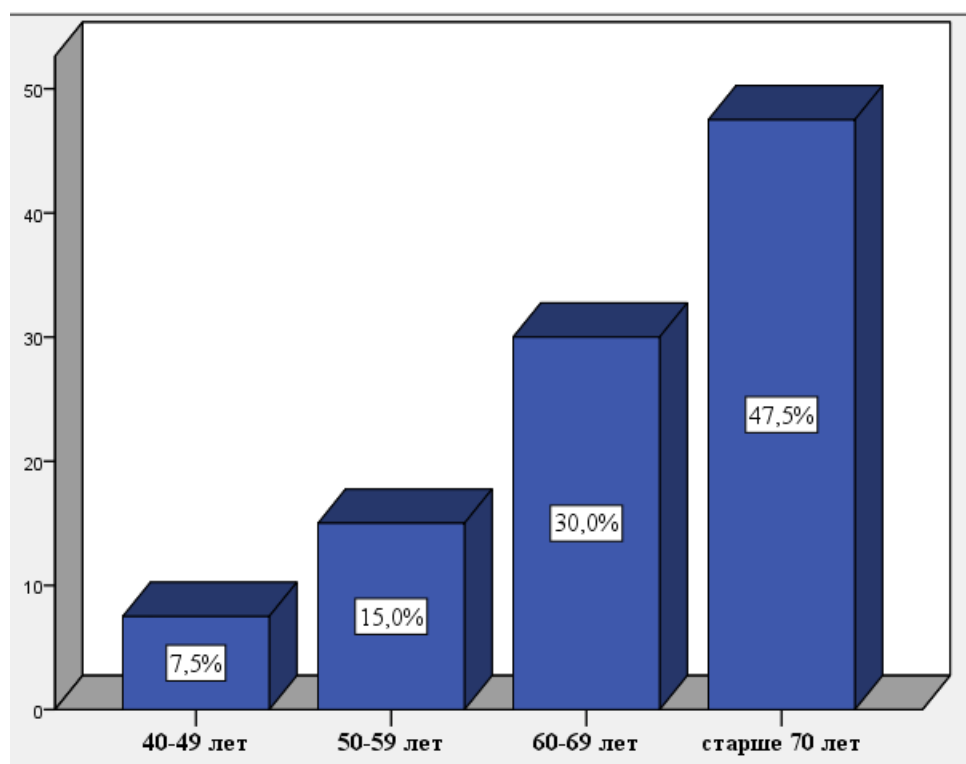


Рисунок 2.2 Распределение больных ПМ по возрастным группам

Вся полученная информация внесена в базу данных, созданную в виде электронной анкеты в программе Excel. Анкета содержит 80 граф, каждая из которых соответствует определенному признаку. Последние характеризуют анкетные и анамнестические данные, диагностические методы обследования, пол, возраст на момент постановки диагноза, локализация первичной опухоли, диагноз при первичном обращении, характеристики первичной опухоли, возможные факторы, вызвавшие начало опухолевого процесса, размер первичной опухоли, толщина опухоли по Бреслоу, уровень инвазии по Кларку, распространенность процесса на момент постановки диагноза, стадирование, вид и характер хирургического лечения, результаты лечения, статус больного на протяжении возможного периода наблюдения (жив, умер, причина смерти, дата местно-регионарного рецидива, дата появления отдаленных метастазов и их локализация) и другие параметры, которые полностью отражают сведения, необходимые для осуществления диссертационного исследования. Каждому признаку соответствуют значения, градуированные в цифрах, в соответствии с которыми распределены данные о больных.

При анализе показателей общей и безрецидивной выживаемости больных использовались данные, полученные из амбулаторных карт, фиксирующих статус наблюдаемых пациентов, при помощи прямых телефонных контактов с больными или их родственниками, а также из базы данных ЗАГС'ов г. Санкт-Петербурга. При наблюдении в отделении амбулаторной диагностики и терапии пациенты периодически обследовались с целью исключения рецидива заболевания.

Пациенты были прослежены для оценки показателей выживаемости:

- 1) Безрецидивная выживаемость (БВП) – время от начала лечения до любого прогрессирования болезни;
- 2) Общая выживаемость (ОВ) – время от момента постановки диагноза до летального исхода по любой причине;
- 3) Опухоль-специфическая выживаемость (ОСВ) – время от момента постановки диагноза до летального исхода на фоне прогрессирования ПМ.

Показатель ОСВ был рассчитан ввиду того, что в анализ вошли пациенты пожилого возраста (ПМ более характерна для пациентов старше 66 лет), у которых при длительном сроке наблюдения летальный исход наступал не по причине прогрессирования ПМ, а на фоне сопутствующих заболеваний.

Сравнительный анализ отдаленных результатов лечения проведен с группой из 405 больных первичной меланомой кожи конечностей, а так же с группой из 46 пациентов с локализацией меланомы только на коже кистей, пальцев рук, стоп, пятке и пальцев ног. Распределение больных по половозрастному составу, морфологическим характеристикам опухоли и стадии были идентичными.

При телефонном контакте больные опрашивались о полученном лечении, контрольных осмотрах и обследованиях, датах появления рецидивов и отдалённых метастазов и их локализации, а так же о лечении, получаемого по поводу данных событий.

Стадирование опухолевого процесса проводилось согласно 7-му изданию руководства по стадированию злокачественных новообразований Объединенного американского комитета по раку (American Joint Committee on Cancer, AJCC, 2009) [11].

Все больные подвергались тщательному клиническому исследованию, которое включало в себя как общеклиническое, так и морфологическое исследование. Последнее состояло из цитологической верификации процесса (отпечаток с поверхности опухоли, соскоб) и, если это было технически возможно, для гистологического исследования (инцизионная биопсия). При необходимости применялась трепан-биопсия.

Морфологическое изучение материала проводилась в соответствии с Международной гистологической классификацией опухолей кожи ВОЗ от 2006 года.

В каждой опухоли были оценены следующие признаки: гистологический тип меланомы, морфология клеток, изъязвление эпидермиса, наличие пигмента, уровень инвазии по Кларку, толщина опухоли по Бреслоу, мито-

тическая активность с учетом феномена созревания, наличие лимфоидного инфильтрата и степень его выраженности, наличие или отсутствие спонтанной регрессии опухоли. Характеристика признаков и методы их оценки представлены в таблице 2.2.

Таблица 2.2

Характеристика морфологических признаков в подногтевых меланомах

№	Признак	Характеристика
1	Гистологический тип	- поверхностно-распространяющаяся меланома
		- узловая меланома
		- лентиго-меланома
		- акрально-лентигинозная меланома
2	Клеточный тип	- веретеночлечный
		- эпителиоидночлечный
		- невочлечный
		- смешанный (веретеночлечный/эпителиоидночлечный/ невочлечный)
3	Изъязвление	- полный дефект эпидермиса (в том числе отсутствие рогового слоя и базальной мембраны);
		- реактивные изменения (наложения фибрина, скопления нейтрофилов);
		- истончение, сглаживание или реактивная гиперплазия окружающего эпидермиса (в отсутствие травмы или недавней операции).

4	Пигмент	– отсутствие пигмента; + фокальное скопление пигмента, < 5%; ++ умеренное количество, 6-50%; +++ выраженная пигментация
5	Уровень инвазии по Кларку	<p>I уровень: опухолевые клетки в пределах эпителия;</p> <p>II уровень: инфильтрация опухолью сосочкового слоя дермы;</p> <p>III уровень: опухоль на границе между сосочковым и сетчатым слоями дермы;</p> <p>IV уровень: опухолевые клетки в сетчатом слое дермы;</p> <p>V уровень: прорастание опухолевых клеток в жировую клетчатку, в кость фаланги.</p>
6	Толщина по Бреслоу	Измерялась в миллиметрах перпендикулярно от верхней части зернистого слоя эпидермиса (или, при наличии изъязвления – от основания язвы) до самой глубоко расположенной опухолевой клетки. Оценивалась согласно классификации TNM седьмого издания: до 1,0 мм; 1,1-2,0 мм; 2,1-4,0 мм; 4,1 мм и более.
7	Митотическая активность	Оценивалась в 1 мм ² в верхних и нижних отделах опухоли, случаи группировались в 4 категории: менее 2-х митозов; 2-5; 6-10; более 10.

8	Лимфоидная инфильтрация	Степень выраженности: слабовыраженная, умеренно выраженная и выраженная.
9	Спонтанная регрессия опухоли	Вид регрессии: полная, частичная.

Морфологическое исследование проведено на срезах толщиной 3-5 мкм с окраской гематоксилином и эозином с целью обзорной гистологической характеристики.

Иммуногистохимическое исследование с использованием панели маркеров, (перечень антител приведен в таблице 2.3), проводили по общепринятой методике на депарафинизированных срезах толщиной 3-4 мкм, расположенных на положительно заряженных стеклах согласно протоколам фирм-производителей, прилагаемым к используемым моно- и поликлональным антителам [41, 61]. Интенсивность иммунного окрашивания оценивали визуально и характеризовали как отсутствие реакции, слабая, умеренно выраженная и выраженная экспрессия [41]. Количество опухолевых клеток, экспрессирующих антиген, оценивали полуколичественно: 0 – нет окрашивания, 1+ - окрашивание <5% клеток, 2+ - окрашивание 5-25% опухолевых клеток, 3+ - окрашивание 26-50% клеток, 4+ - окрашивание >50% клеток [41].

Таблица 2.3

Характеристика антител, применявшихся в исследовании

Антитело	Клон	Разведение	Производитель	Окрашивание	Специфичность
BRAF V600E	VE1	1:100	BOX Spring	Цитоплазматическое	Протеин, продукт гена BRAF V600E

c-Kit	c-Kit	1:300	DAKO	Цитоплазматическое, мембранное	Протеин 145 кD – продукт гена c-kit
S-100 protein	Poly	1:400	Genemed	Цитоплазматическое и ядерное	S-100A и S-100B протеины в нейро-эктодермальной ткани
PD-1	NAT 105	1:10	Cell Marque	Мембранное	Мембранный белок
PD-L1	Poly	1:1000	Genetex	Мембранное	Семейство белков B7
Melanosome	HMB45	1:100	Genemed	Цитоплазматическое	Меланосомы
ALK	D5F3	1:75	PrimeBioMed	Мембранное	Мембранный белок
Tyrosinase	T311	1:100	Leica Biosystems	Цитоплазматическое	Меланосомы
Ki-67	SP6	1:1000	Cell Marque	Ядерное	Ядерный протеин, экспрессирующийся во время всех активных фаз клеточного цикла (G1, S, G2, M - фазы)
MelanA	A103	1:100	Genemed	Цитоплазматическое	Меланосомы
Phospho-Histone H3	Poly	RTU	Cell Marque	Ядерное	Ядерный протеин, экспрессирующийся в G2, M - фазах клеточного цикла

Для статистической обработки все данные о пациентах и результатах лечения, клинико-морфологических методов исследования формализованы с помощью кодификатора и внесены в базу данных, созданную на основе электронных таблиц Excel. Для статистической обработки данных использовался пакет программ IBM SPSS 19.0 (Statistical Package for the Social Sciences software program v. 19.0). Математико-статистическое описание объекта исследования осуществлялось с помощью традиционных в медицинских исследованиях методов [8]:

- 1) количественные признаки обработаны методами описательной статистики, при этом проведен расчет средних значений показателей (среднее арифметическое значение признака приводилось в формате $M \pm m$, где M – среднее арифметическое значение, m – стандартная ошибка среднего арифметического значения, S – стандартное отклонение среднего показателя);
- 2) определение характеристик колеблемости признаков (среднего квадратического отклонения, размаха значений, квартильных оценок);
- 3) вычисление стандартных ошибок средних значений и их доверительных интервалов;
- 4) частотная и структурная характеристика показателей;
- 5) графическое представление результатов.

Продемонстрированы демографические данные. Для определения наиболее значимых независимых факторов, влияющих на отдаленные результаты лечения, использованы методы однофакторного (Log-rank test) и многофакторного анализа с использованием регрессионной модели пропорциональных интенсивностей Кокса (Cox). При нормальном распределении выборок, для определения достоверности различий между ними был применен параметрический t – критерий Стьюдента. Достоверности различий оценены критерием χ^2 (Пирсона), χ^2 с поправкой Йейтса, точным критерием Фишера (F), критерием Мак-Нимара (McNemar). Последние 3 критерия, в основном, применялись при сравнении малочисленных групп ($n < 20$) [8].

Отдаленные результаты лечения были изучены с помощью метода множительных оценок Kaplan-Meier, позволяющего производить актуальный расчет выживаемости, то есть с учетом вероятностного дожития больных, выбывших из-под наблюдения в течение контрольного 5-летнего срока. Сравнение кривых выживаемости производилось между двумя группами больных (Comparing two samples). Построены графические изображения (кривые выживаемости), удобные для наглядного представления информации. Достоверность различий определялась критериями Wilkoxson, Mantel-Cox и log-rank тестов. В ходе анализа использовали уровни значимости различий $p < 0.05$; $p < 0.01$; $p < 0.001$ – достоверность различий 95, 99 и 99,9 % соответственно.

Таким образом, все положения и выводы, сделанные в работе, базируются на разносторонних и адекватных математико-статистических методах.

Глава 3

Результаты собственных исследований

3.1. Клинические особенности больных ПМ.

Сроки от появления первых симптомов заболевания до первичного обращения к врачу у большинства пациентов составляли от 1 года до 3 лет (таб. 3.1; рис. 3.1).

Таблица 3.1

Сроки от появления первых симптомов заболевания до первичного обращения к врачу (месяцы)

Интервалы	Число больных	Процент
0-2 мес	5	12,5
3-4 мес	2	5,0
5-6 мес	7	17,5
7-12 мес	10	25,0
13-36 мес	12	30,0
свыше 36 мес	4	10,0
Всего	40	100,0

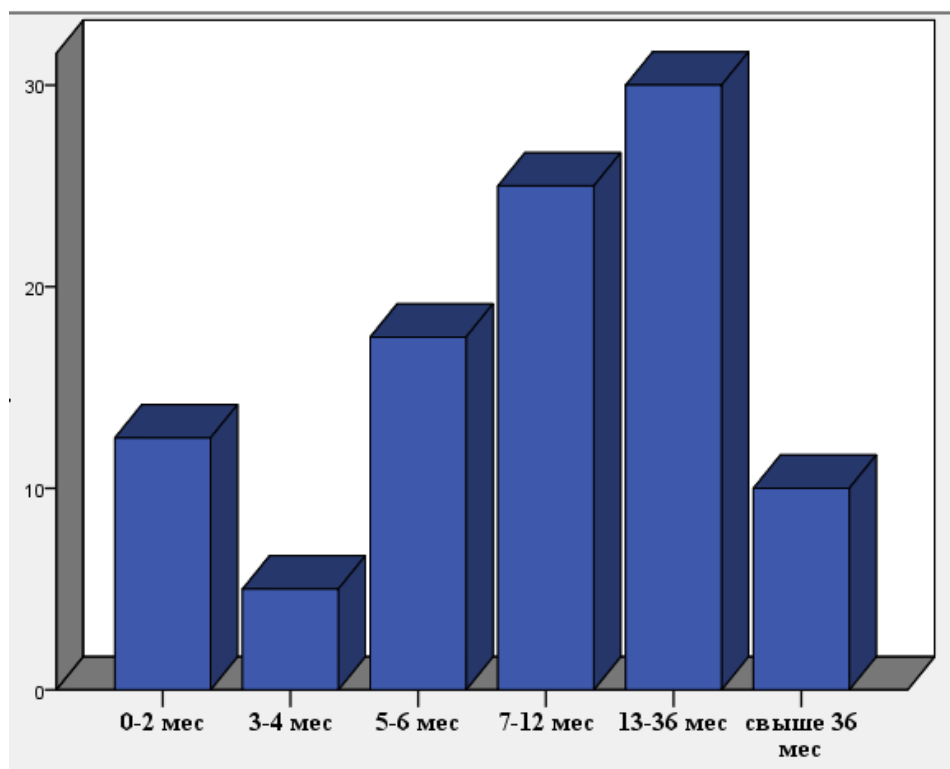


Рисунок 3.1 Сроки от появления первых симптомов заболевания до первичного обращения к врачу (%)

Установлено, что у 14 (35 %) больных ПМ первые симптомы заболевания начинались с появления пигментной линейной вертикальной полосы под ногтем, у 13 (32,5 %) – к этому симптому добавлялось вовлечение ногтевого валика (рис. 3.2).

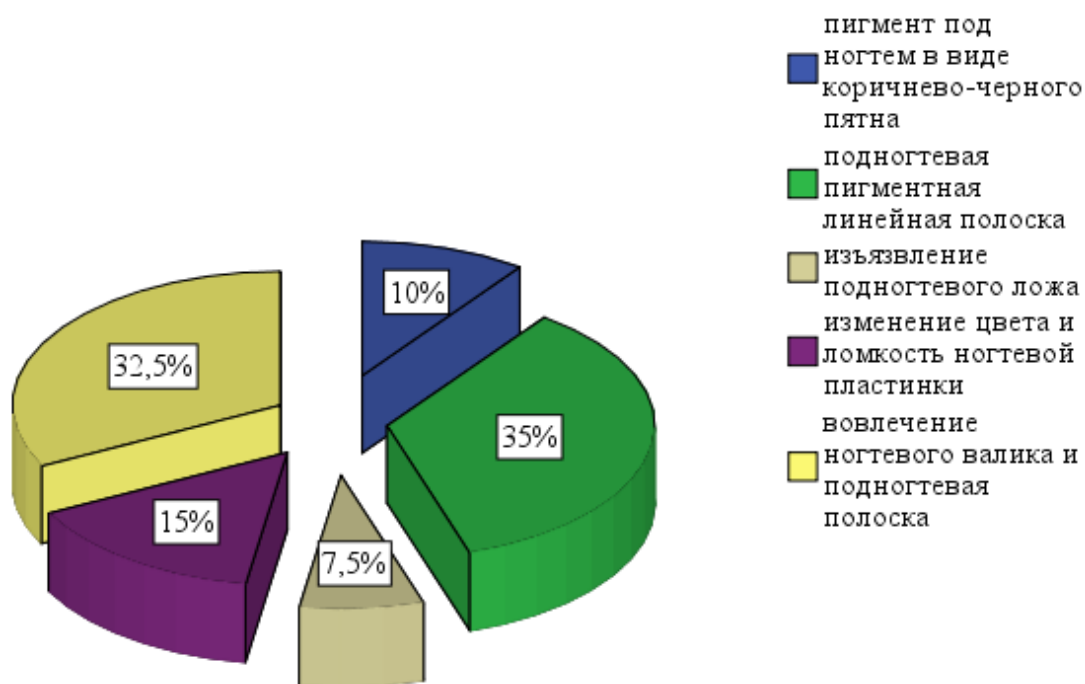


Рисунок 3.2 Клиническая симптоматика начала заболевания

Из анамнеза выявлено, что 20 (50 %) пациентов обратились за консультацией к дерматологу, и только 3 (7,5 %) к районному онкологу только (табл. 3.2).

Таблица 3.2

Первичное обращение к врачу с начальными симптомами заболевания

Врач (специальность)	Число больных	Процент
районный онколог	3	7,5
хирург	13	32,5

дерматолог	20	50,0
косметолог	4	10,0
Итого	40	100,0

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 ошибочные диагнозы – грибковое поражение ногтей и воспалительное поражение ногтевой фаланги, 9 (22,5 %) и 12 (30 %), соответственно (рис. 3.3)

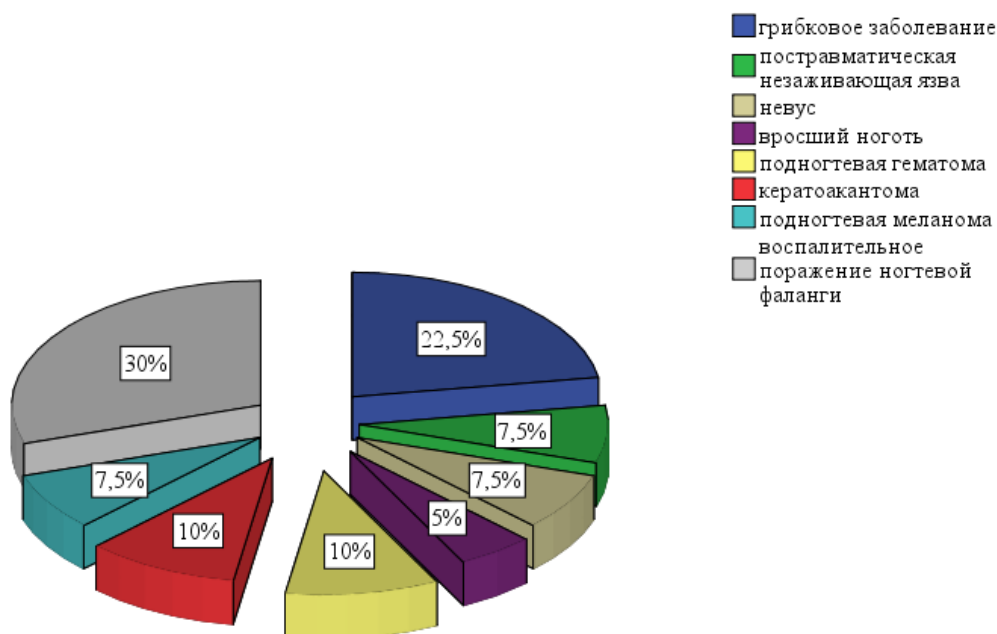


Рисунок 3.3 Диагноз на момент первичного обращения к врачу

Выявленные факторы риска возникновения ПМ были следующими: 6 (15 %) – большое количество диспластических невусов, 2 (5 %) – светлый фототип 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 ноготь. У 6 (15 %)

пациентов имелось нерадикальное удаление лазером или скальпелем ПМ. Только у одного больного был поставлен диагноз метакронного ПМЗО, 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 (табл. 3.3)

Таблица 3.3

Фон для развития первичной опухоли по данным анамнеза

Фон для развития	Число больных	Процент
врожденный невус	2	5,0
приобретенный невус, существовавший не менее 5 лет	6	15,0
de novo	32	80,0
Итого	40	100,0

Распределение больных в зависимости от клинических симптомов первичной опухоли при обращении к онкологу отражено в табл.3.4 и рис. 3.4. Из них видно, что наиболее частые симптомами были следующие: рост, кровоточивость, увеличение в размерах подногтевого образования с вовлечением ногтевого валика (признак Хатчинсона) у 13 (32,5 %).

Таблица 3.4

Клиническая симптоматика первичной опухоли при обращении к онкологу

Клинический симптом	Число больных	Процент
подногтевая пигментная линейная полоска	2	5,0
изъязвление и кровоточивость в об-	12	30,0

ласти подногтевого ложа		
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

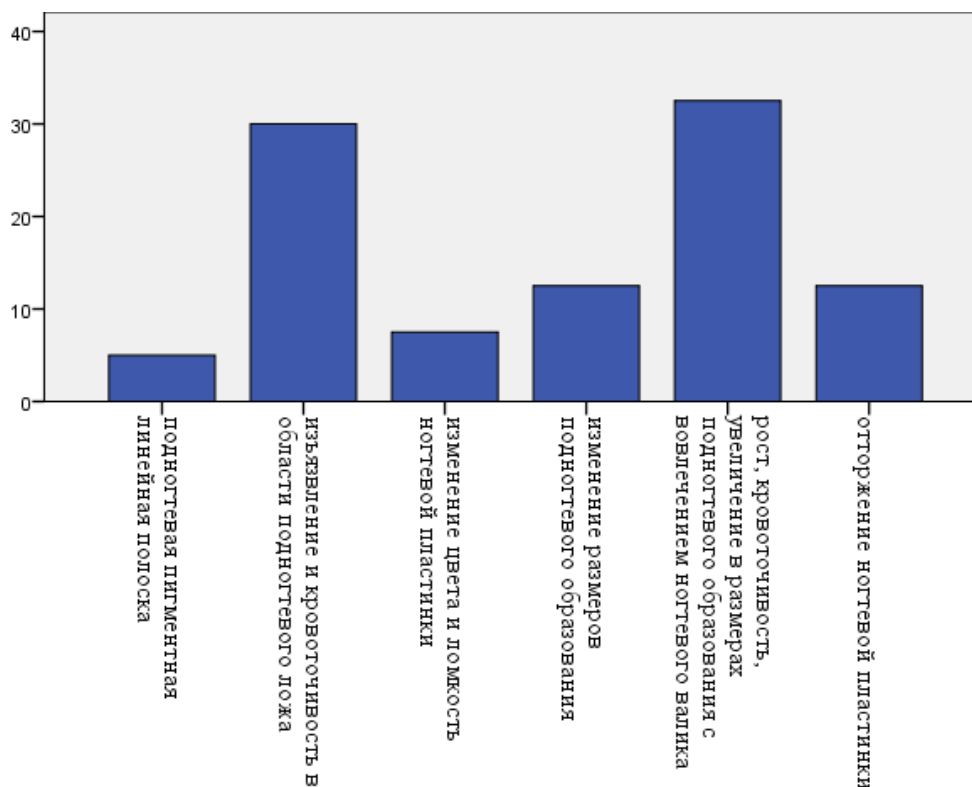


Рисунок 3.4 Клиническая симптоматика первичной опухоли при обращении к онкологу (%)

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 образо-

вания (45 %) (табл. 3.5). Во всех случаях (N=38) исследования были информативны.

Таблица 3.5

Виды 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

ПМ у большинства больных располагалась на пальцах нижней конечности – 29 (75,5 %), на верхней конечности – у 11 (24,5 %) (рис. 3.5). 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 %) (табл. 3.6).

■ верхняя конечность
■ нижняя конечность

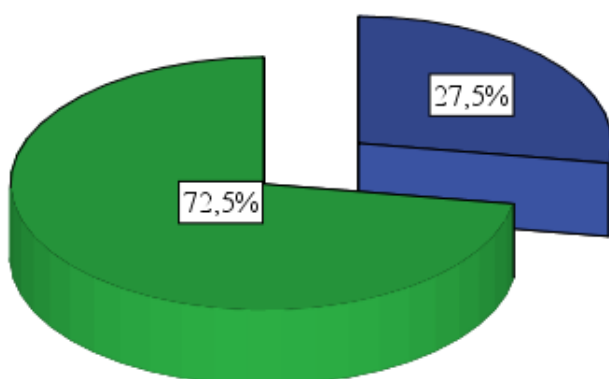


Рисунок 3.5 Расположения ПМ в зависимости от конечности

Таблица 3.6

Расположение ПМ на конечности

Расположение	Число больных	Процент
правая кисть	7	17,5
левая кисть	4	10,0
правая стопа	13	32,5
левая стопа	16	40,0
Итого	40	100,0

Частота поражения пальцев в зависимости от конечности представлены в табл. 3.7.

Таблица 3.7

Поражение пальцев в зависимости от расположения на конечности

Расположение на конечности	Число больных	Процент
Верхняя конечность		
Правая кисть		
I палец	5	12,5
II палец	1	2,5
IV палец	1	2,5
Итого	7	17,5
Левая кисть		
I палец	3	7,5
II палец	1	2,5
Итого	4	10,0
Нижняя конечность		
Правая стопа		
I палец	8	20,0

III палец	1	2,5
IV палец	2	5,0
V палец	1	2,5
Итого	12	30,0
Левая стопа		
I палец	13	32,5
II палец	2	5,0
III палец	2	5,0
Итого	17	42,5
Итого		
	40	100,0

Из таблицы 3.7 видно, что наиболее часто были поражены пальцы на нижней конечности левой стопы и на верхней конечности правой кисти, 17 (42,5 %) и 7 (17,5 %), соответственно, значительно реже поражались пальцы правой стопы и левой кисти.

Таким образом, в структуре поражения пальцев стоп и кистей преобладают большие пальцы, 21 (52,5 %) и 8 (20,0 %), соответственно (табл.3.8; рис. 3.6).

Таблица 3.8

Поражение ПМ ногтевой фаланги пальца на конечности

Палец	Число больных	Процент
I палец стопы	21	52,5
II палец стопы	2	5,0
III палец стопы	3	7,5
IV палец стопы	2	5,0
V палец стопы	1	2,5
I палец кисти	8	20,0

II палец кисти	2	5,0
IV палец кисти	1	2,5
Итого	40	100,0

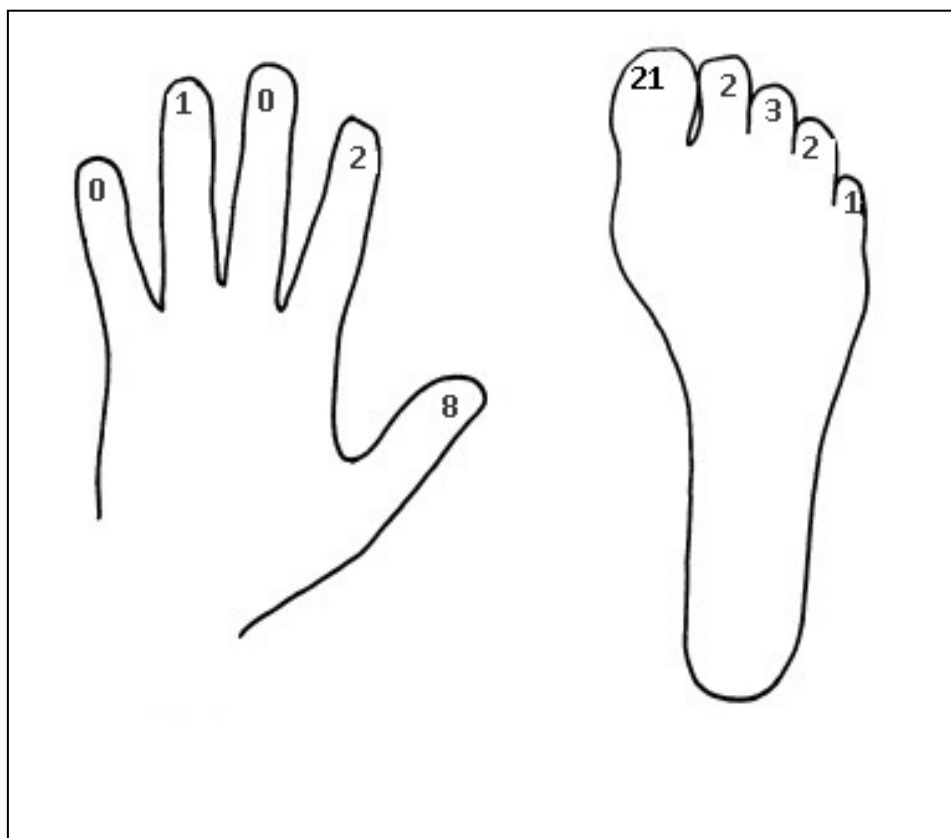


Рисунок 3.6 Количество случаев ПМ на пальцах рук и ног

При проведении на догоспитальном этапе клинико-лучевых методов обследования у 10 (25 %) больных обнаружены данные за метастазы в регионарные лимфоузлы, причем у двух пациентов ко всему прочему имелись сателлиты в межпальцевом промежутке, а у 1 – отдаленные метастазы в легких (табл.3.9).

Степень распространения опухолевого процесса к моменту лечения

Степень распространения ПМ	Абсолютное число	Процент
только первичная опухоль	30	75,0
первичная опухоль + регионарные метастазы	9	22,5
первичная опухоль + регионарные метастазы + отдаленные метастазы	1	2,5
Итого	40	100,0

На рис. 3.7 представлено распределение больных по стадиям. Удельный вес больных II и III стадии составил 55 % (N=22) и 22,5 % (N=9), соответственно, тогда как удельный вес больных I стадии равнялся 20 % (N=8) и IV стадии – 2,5 % (N=1).

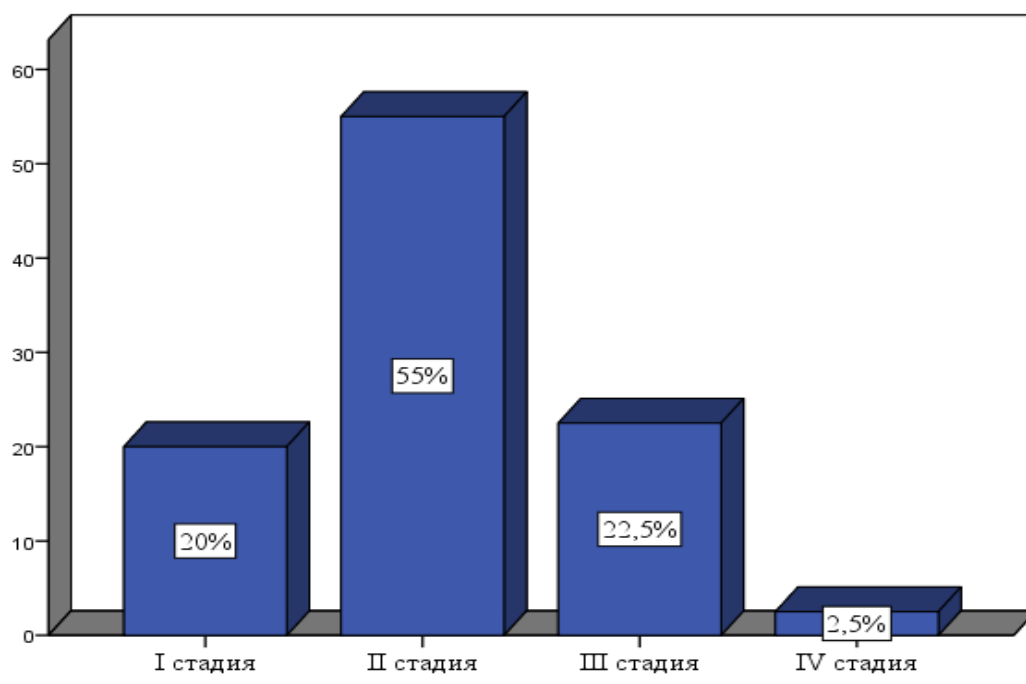


Рисунок 3.7 Распределение больных ПМ по стадиям

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. 3.8).

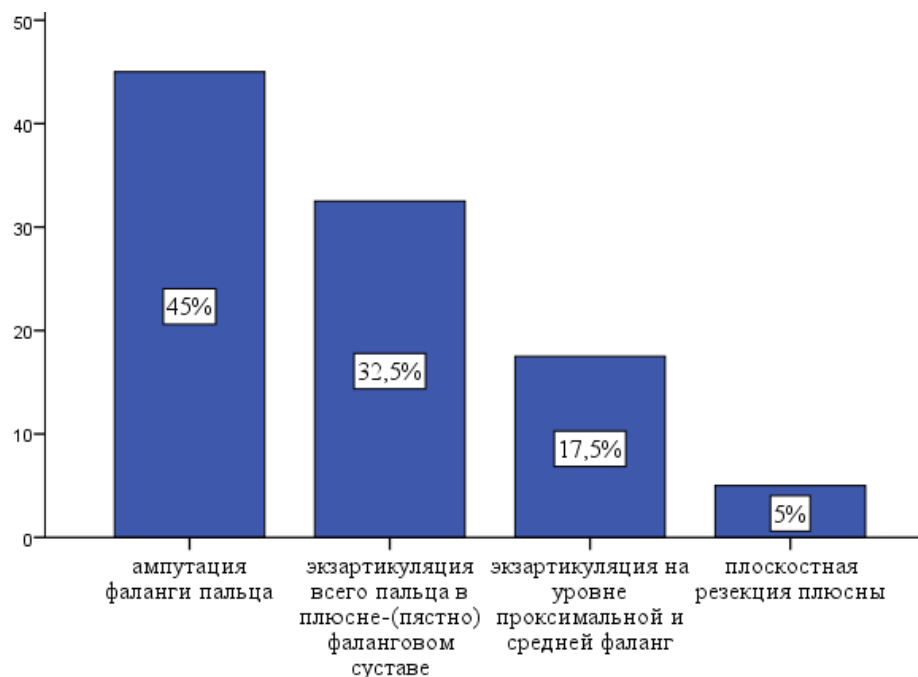


Рисунок 3.8 Виды выполненных хирургических операций по удалению ПМ

Уровень ампутации пальца у 12 (30 %) больных приходился на среднюю треть проксимальной фаланги, а у 6 (15 %) на среднюю треть средней фаланги. Во всех операциях после удаления первичной опухоли пластика раневого дефекта осуществлялась местными тканями. Пациентам (N=10), у которых при первичной госпитализации выявлены регионарные метастазы в лимфоузлы, выполнены аксиллярная лимфаденэктомия (2 или 20 %), пахово-бедренная лимфаденэктомия (5 или 50 %) и подвздошно-пахово-бедренная лимфаденэктомия (3 или 30 %). Профилактическая аксиллярная лимфаденэк-

томия выполнена только у 1 (2,5 %) больного через 2 недели после радикального хирургического лечения ПМ, однако по гистологическому исследованию метастатического поражения лимфоузлов было не выявлено. При этом проведенное патоморфологическое исследование лимфоузлов после лечебных регионарных лимфаденэктомий установило, что метастатическое поражение 2-3 лимфоузлов было в 8 (80 %), одного лимфоузла в 1 (10 %) и более 3 лимфоузлов – 1(10 %) случаях (рис.3.9).

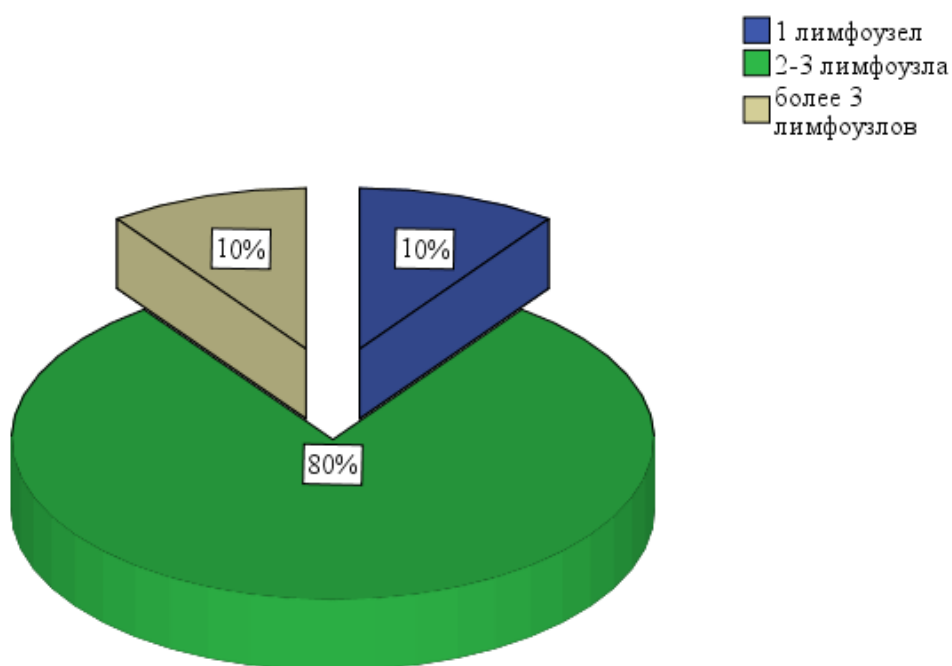


Рисунок 3.9 Количество лимфоузлов с метастатическим поражением после регионарной лимфаденэктомии при первичном хирургическом лечении ПМ

Судьба всех 40 (100 %) больных ПМ была прослежена в срок не менее 5 лет после хирургического лечения (рис.3.10). У большинства 24 (60 %) пациентов выявлено прогрессирование заболевания. Распределение больных в зависимости от вида рецидива отражено в табл.3.10. Метастазы в регионарные лимфатические узлы выявлены у 14 (35 %) больных, из них по одному (2,5 %) с местным рецидивом и отдаленным метастазом, соответственно.

Транзитные метастазы опухоли отмечались и в коже и в подкожно-жировой клетчатке в 2 случаях, множественные в коже, единственный в подкожно-жировой клетчатке по 1 случаю, соответственно. По локализации отдаленные метастазы ПМ распределились в следующем порядке: в легких – 3 (1 случай выявлен еще при первичном лечении), в головном мозге – 2, в контрлатеральные лимфатические узлы – 1 случай.

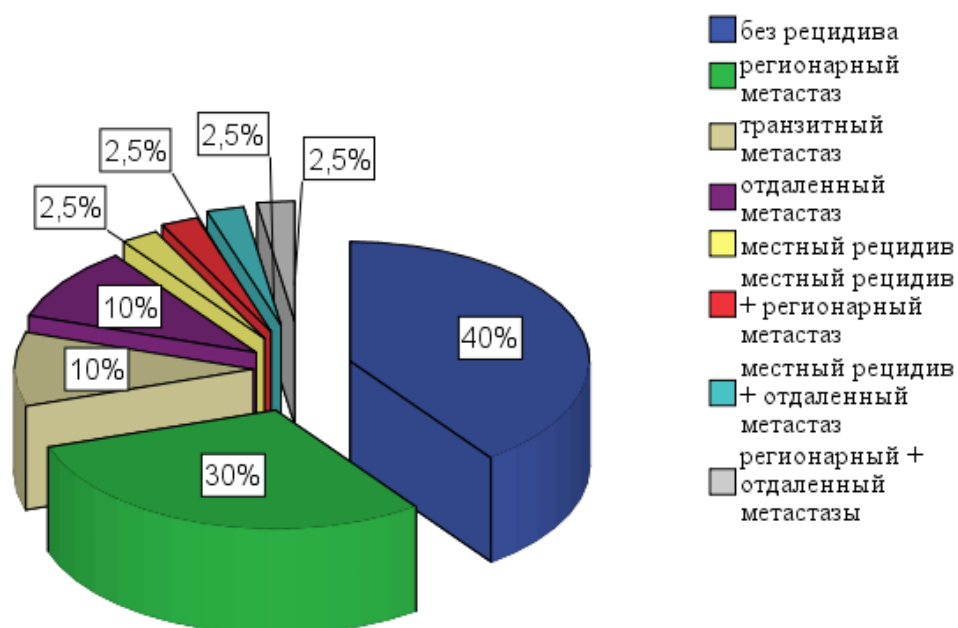


Рисунок 3.10 Виды рецидивов после первичного хирургического лечения ПМ

Таблица 3.10

Виды прогрессирования после первичного хирургического лечения ПМ

Вид рецидива	Число больных	Процент
регионарный метастаз	12	30,0
транзитный метастаз	4	10,0
отдаленный метастаз	4	10,0
местный рецидив	1	2,5
местный рецидив + регионарный метастаз	1	2,5

местный рецидив + отдаленный метастаз	1	2,5
регионарный + отдаленный метастазы	1	2,5
Итого	24	60,0

Объем хирургического вмешательства у пациентов с рецидивом ПМ зависел от поражения регионарных лимфатических узлов, наличия отдаленных метастазов, а также выраженности сопутствующей патологии, возраста пациента и функциональных особенностей, определявших степень операционного риска. Наиболее частым видом хирургической операции была регионарная лимфаденэктомия (14 или 70 %), в одном случае (5 %) при множественных транзитных метастазах в коже выполнена изолированная регионарная гипертермическая химиоперфузия конечности (рис.3.11; табл.3.11). Данных за выполнения профилактических лимфаденэктомий не получено.

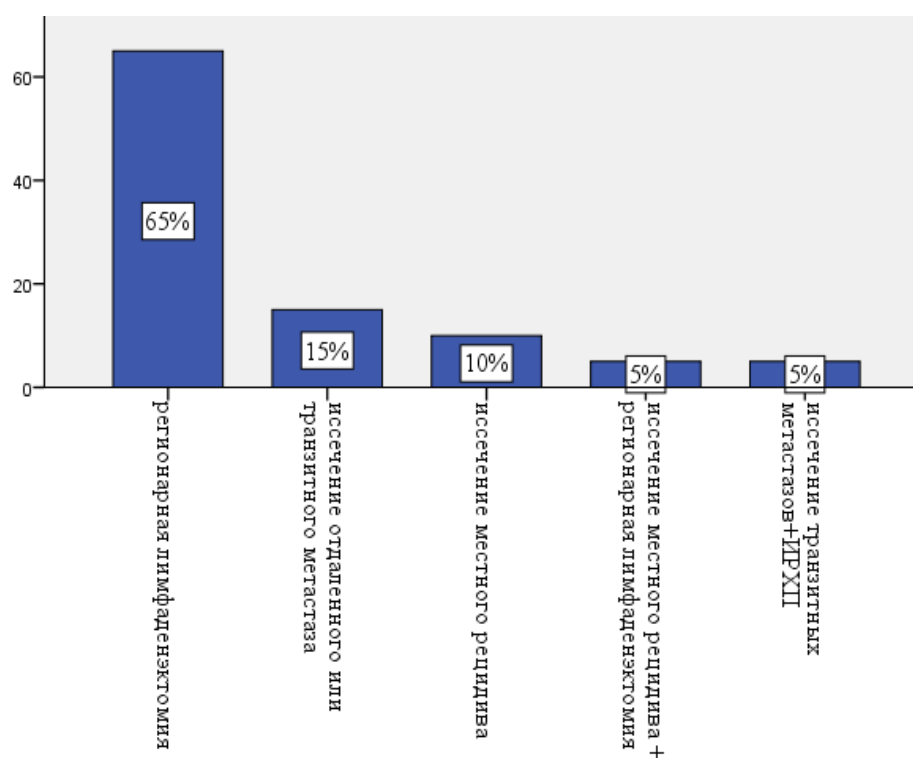


Рисунок 3.11 Виды выполненных хирургических операций при прогрессировании ПМ

Таблица 3.11

Виды выполненных хирургических операций при прогрессировании
ПМ

Вид операции	Число операций	Процент
регионарная лимфаденэктомия	13	65,0
иссечение отдаленного или транзитного метастаза	3	15,0
иссечение местного рецидива	2	10,0
иссечение местного рецидива + регионарная лимфаденэктомия	1	5,0
иссечение транзитных метастазов+ИРХП	1	5,0
Итого	20	100,0

Комбинированное лечение после операцию по поводу прогрессирования ПМ было следующим: низкодозная иммунотерапия интерферном у 4 (30,8 %) больных, монокимиотерапия дакарбазином – 7 (53,8 %), вакциноотерапия – 1 (7,7 %) и монокимиотерапия ломустинном – 1 (7,7 %) (табл.3.12).

Таблица 3.12

Виды комбинированного лечения больных ПМ после прогрессирования заболевания

Вид лекарственного лечения	Число больных	Процент
монокимиотерапия дакарбазином	7	53,8
иммунотерапия	4	30,8
вакциноотерапия	1	7,7

монокимиотерапия ломустином	1	7,7
Итого	13	100,0

3.2. Морфологические особенности ПМ

При гистологическом исследовании всех 40 удаленных операционных препаратов ПМ установлено, что гистологический тип в 27 (67,5 %) был акрально-лентигинозной меланомы, узловой меланомы в 7 (17,5 %), лентиго-меланомы в 4 (10 %), поверхностно-распространяющейся меланомы в 2 (5 %) случаях (рис. 3.12; рис. 3.13).

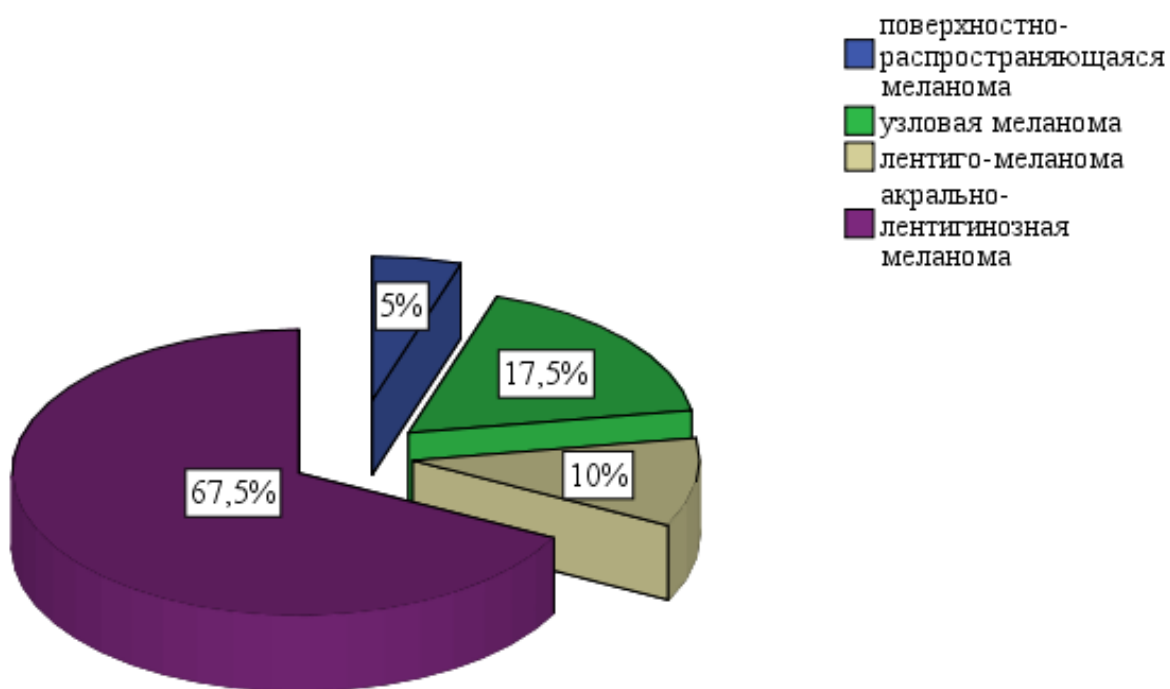


Рисунок 3.12 Распределение ПМ по гистологическому типу

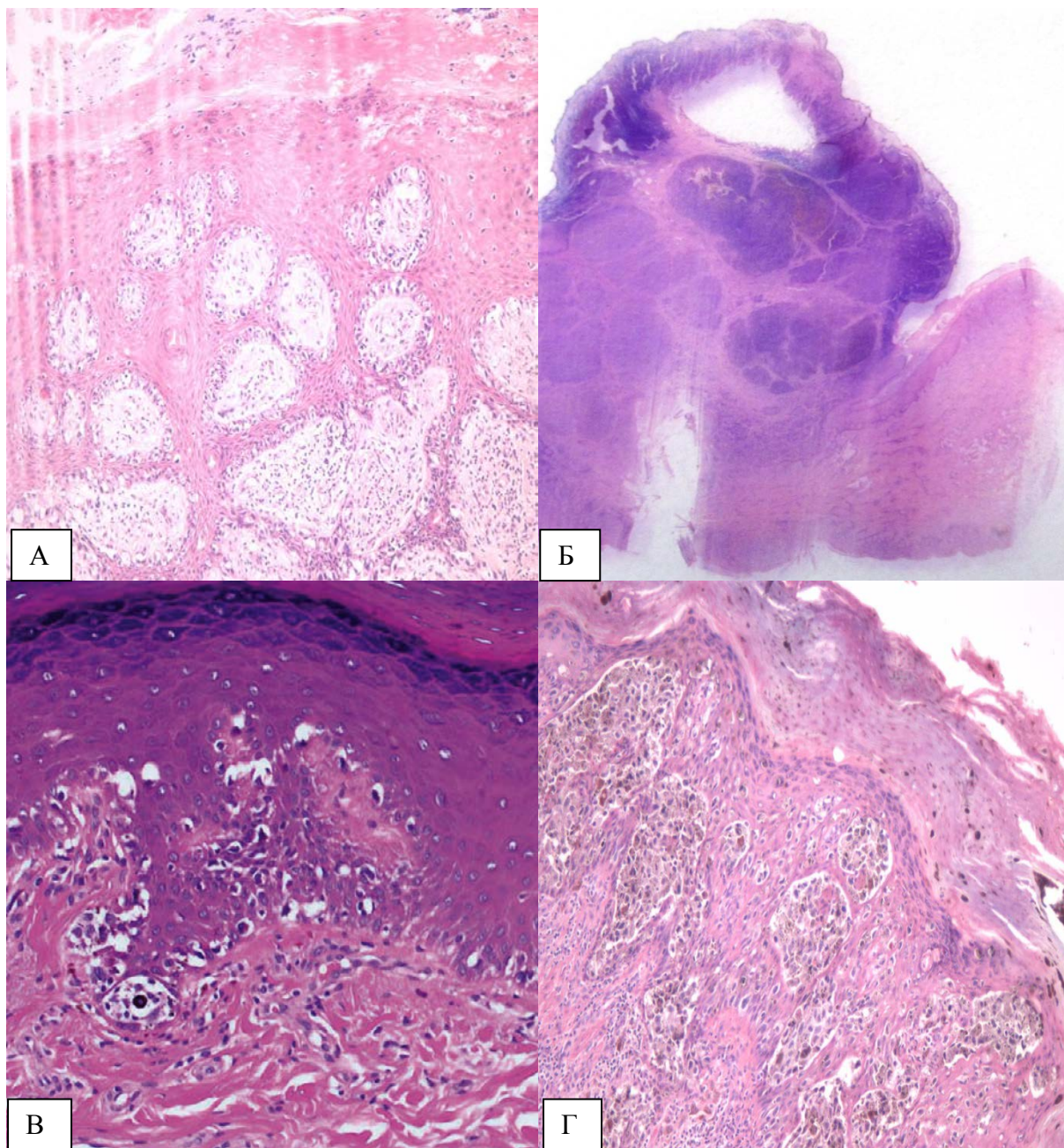


Рисунок 3.13 Гистологические типы ПМ, окраска гематоксилином и эозином

А – акрально-лентигозная меланома, $\times 200$; Б – узловая меланома, $\times 25$; В – лентиго-меланома, $\times 200$; Г – поверхностно-распространяющаяся меланома, $\times 200$.

Основные морфологические особенности ПМ сведены в таблицу 3.13. В большинстве случаев 21 (52,5 %) представлен эпителиоидный клеточной тип опухоли, в 14 (35 %) опухолях имелся смешаноклеточный. Изъязвление эпидермиса наблюдалось в 27 случаях, что составило 67,5%. Отмечалось отсутствие пигмента или минимальное его количество в ПМ, 17 (42,5 %) и 14 (35 %) соответственно. Опухоль имела IV уровень инвазии по Кларку у 23 (57,5 %) пациентов, V – у 10 (25 %), III – у 6 (15 %), II – у 1 (2,5 %), I уровень инвазии не встретился. Наиболее часто встречалась толщина опухоли по Бреслоу более 4,1 мм (55 %), средняя составила $5,5 \pm 0,6$ мм (минимальные и максимальные значения равняются 0.2 и 17 мм, соответственно). Средняя митотическая активность составила 30 митозов на 3 мм². Лимфоидная инфильтрация по степени выраженности в опухоли распределилась в следующем порядке: выраженная – 7 (17,5 %), умеренно выраженная – 14 (35 %) и слабо выраженная – 19 (47,5 %). Только в одном случае (2,5 %) выявлена частичная спонтанная регрессия ПМ.

Таблица 3.13

Морфологические особенности ПМ

№	Признак	Характеристика
1	Клеточный тип <ul style="list-style-type: none"> • эпителиоидный • веретенклеточный • невоклеточный • смешанный 	21/40 (52,5%) 5/40 (12,5%) 0/40 (0%) 14/40 (35%)
2	Изъязвление <ul style="list-style-type: none"> • есть • нет 	27/40 (67,5%) 13/40 (32,5%)

3	<p>Наличие пигмента</p> <ul style="list-style-type: none"> • нет • фокально <5% • умеренное количество 6-50% • выраженная пигментация >50% 	<p>17/40 (42,5%)</p> <p>14/40 (35%)</p> <p>8/40 (20%)</p> <p>1/40 (2,5%)</p>
4	<p>Уровень инвазии по Кларку</p> <ul style="list-style-type: none"> • I • II • III • IV • V 	<p>0/40 (0%)</p> <p>1/40 (2,5%)</p> <p>6/40 (15%)</p> <p>23/40 (57,5%)</p> <p>10/40 (25%)</p>
5	<p>Толщина по Бреслоу</p> <ul style="list-style-type: none"> • до 1,0 мм • 1,1-2,0 мм • 2,1-4,0 мм • 4,1 мм и более 	<p>4/40 (10%)</p> <p>5/40 (12,5%)</p> <p>9/40 (22,5%)</p> <p>22/40 (55%)</p>
6	<p>Митотическая активность на 3 мм²</p> <ul style="list-style-type: none"> • менее 2-х • 2-5 • 6-10 • более 10 	<p>6/40 (15%)</p> <p>8/40 (20%)</p> <p>1/40 (2,5%)</p> <p>25/40 (62,5%)</p>

7	Лимфоидная инфильтрация	
	Выраженность	
	• слабовыраженная	19/40 (47,5%)
	• умеренно выраженная	14/40 (35%)
	• выраженная	7/40 (17,5%)
8	Вид регрессии опухоли	
	• полная	0/40 (0%)
	• частичная	1/40 (2,5%)

В 6 случаях (15%) для определения уровня инвазии по Кларку проведена декальцинация пораженной части фаланги. Во всех выявлено прорастание опухоли в кость (рис. 3.14)

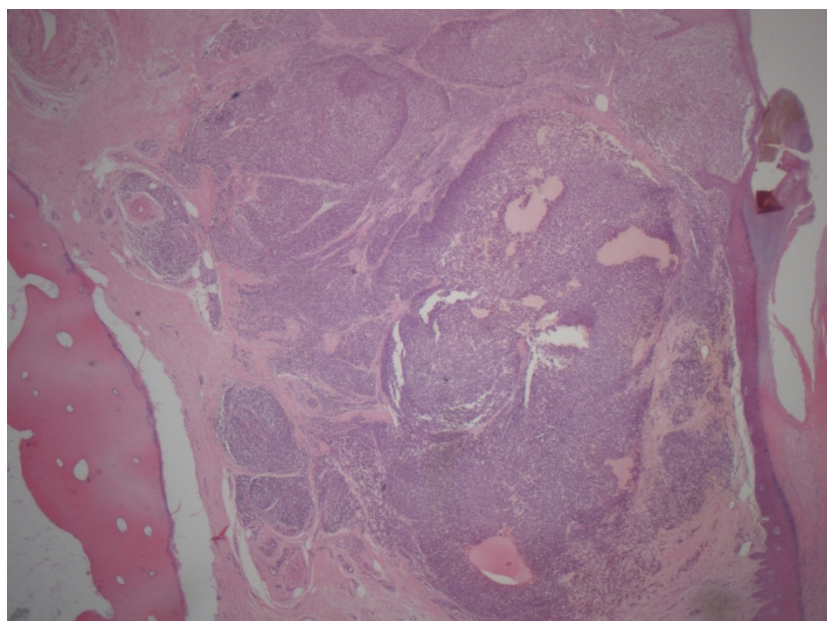


Рисунок 3.14 Прорастание ПМ в кость фаланги, окраска гематоксилином и эозином, $\times 25$

При иммуногистохимическом исследовании все опухоли экспрессировали S-100 (рис.3.15, А). В большинстве исследованных случаев выявлялось

окрашивание Melan-A (85,7 %) (рис.3.15, Б). Была выявлена выраженная экспрессия HMB-45, Ki 67, Tyrosinase во всех исследованных опухолях (рис.3.15, В, Г; рис.3.16, А). Результаты нашего анализа продемонстрировали экспрессию C-kit в 25,7 % всех исследованных случаев (рис.3.16, Б). Среди ПМ было выявлено по 3,2 % BRAF и ALK позитивных случаев (рис.3.16, В, Г). В свою очередь экспрессии PD-1 и PD-L1 во всех исследованных опухолях отсутствовала. Иммунореактивность с Phospho-Histone H3 присутствовала в 85 % при определении митотической активности (рис.3.17). Результаты иммуногистохимического исследования ПМ представлены в таблице 3.14.

Таблица 3.14

Результаты иммуногистохимического исследования ПМ

Антиген/ Окрашивание	0	1+	2+	3+	4+	Всего
S100	0	0	0	0	35	35/35 (100%)
C-kit	26	2	0	3	4	9/35 (25,7%)
BRAF	30	0	0	0	1	1/31 (3,2%)
ALK	30	0	0	0	1	1/31 (3,2%)
HMB45	0	1	0	1	5	7/7 (100%)
Melan A	1	1	0	0	5	6/7 (85,7%)
PD-1	30	0	0	0	0	0/30 (0%)
Ki 67	0	0	2	1	0	3/3 (100%)
Tyrosinase	0	0	0	0	5	5/5 (100%)
Phospho-Histone H3	6	0	0	0	34	34/40 (85%)
PD-L1	30	0	0	0	0	0/30 (0%)

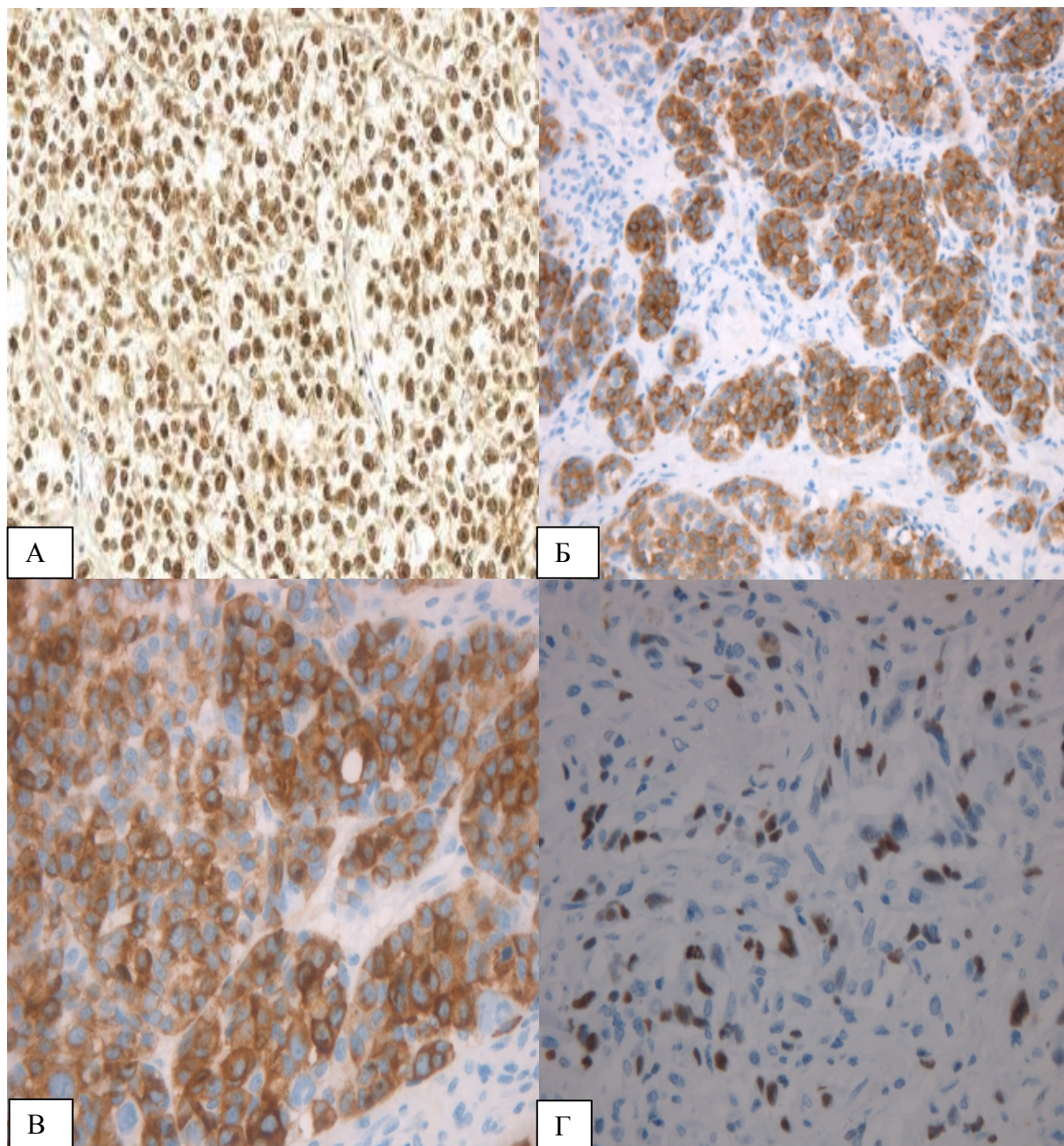


Рисунок 3.15 Иммунопрофиль подногтевой меланомы

А – цитоплазматическое окрашивание S100, $\times 200$;

Б – цитоплазматическое окрашивание Melan A, $\times 200$;

В – цитоплазматическое окрашивание HMB45, $\times 400$;

Г – ядерная экспрессия Ki 67, $\times 400$;

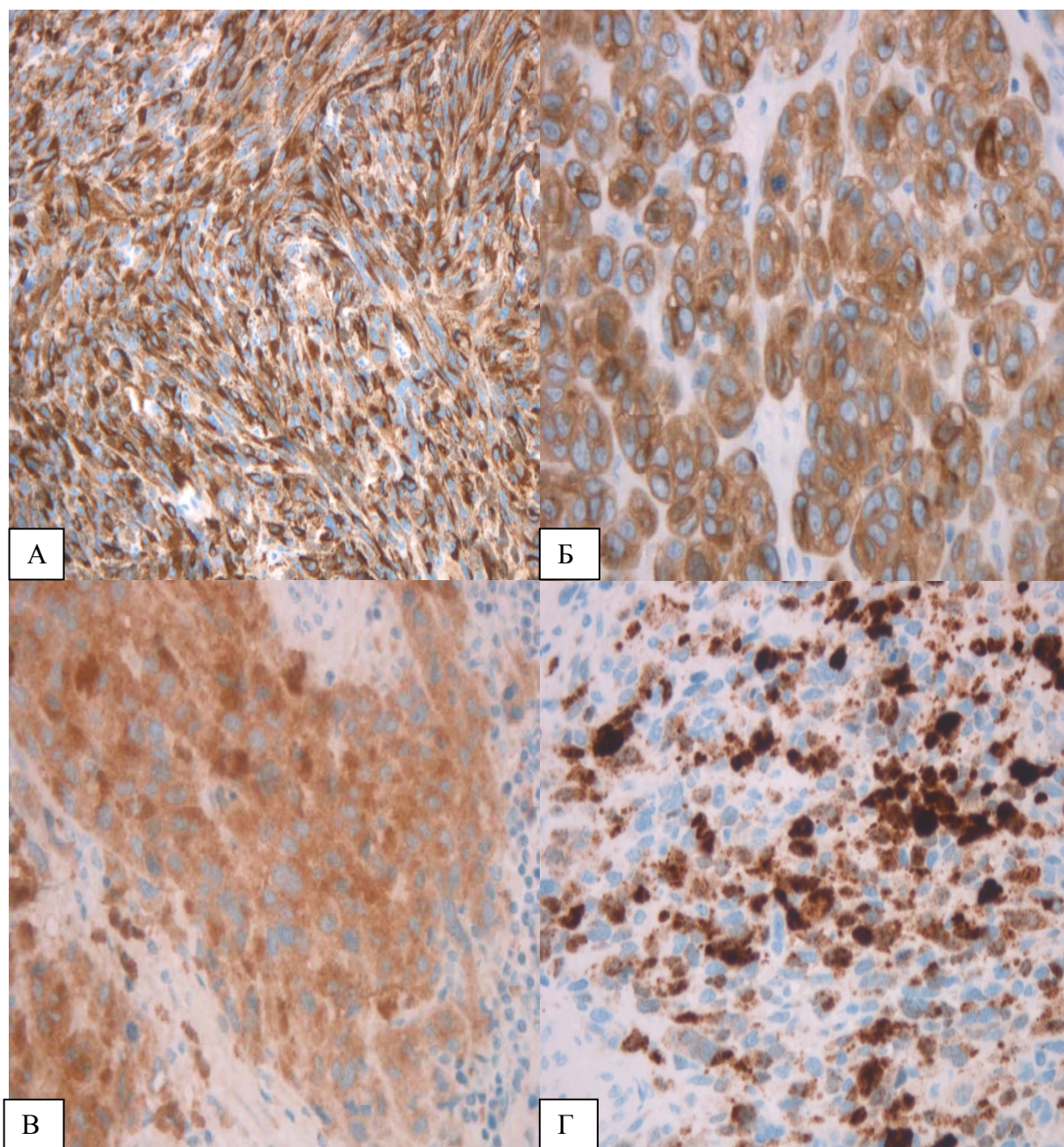


Рисунок 3.16 Иммунопрофиль подногтевой меланомы

А – цитоплазматическое окрашивание Tyrosinase, $\times 200$

Б – цитоплазматическое окрашивание C-kit, $\times 400$;

В – цитоплазматическое окрашивание BRAF, $\times 400$;

Г – цитоплазматическое окрашивание ALK, $\times 400$.

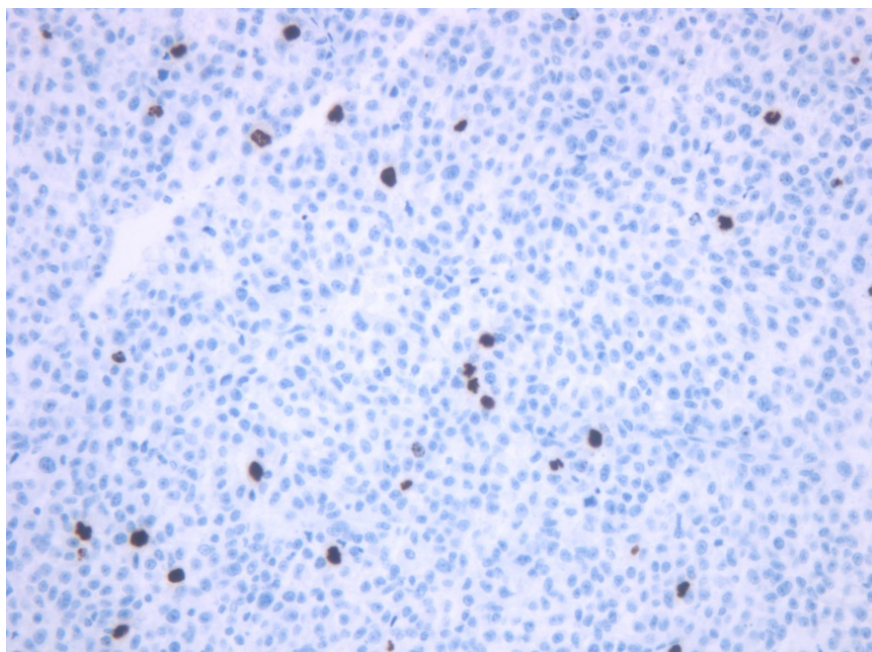


Рисунок 3.17 Определение митотической активности в ПМ
Ядерное окрашивание Phospho-Histone H3, $\times 200$

Молекулярно-генетический анализ ПМ проводился в 3 случаях на наличие мутаций в генах BRAF, C-kit, NRAS. Только в одной опухоли выявлена мутация C-kit, коррелировавшая с экспрессией маркера C-kit (рис.3.16,А), в остальных случаях мутации не выявлены.

3.3. Отдаленные результаты хирургического лечения больных ПМ.

Показатель 5-летней общей выживаемости больных ПМ безотносительно стадии составил 47 %, при этом 10-летний рубеж пережили 20 % больных. Медиана ОВ составила $55 \pm 9,4$ месяцев (95 % ДИ, 36.4-73.5) (рис.3.18).

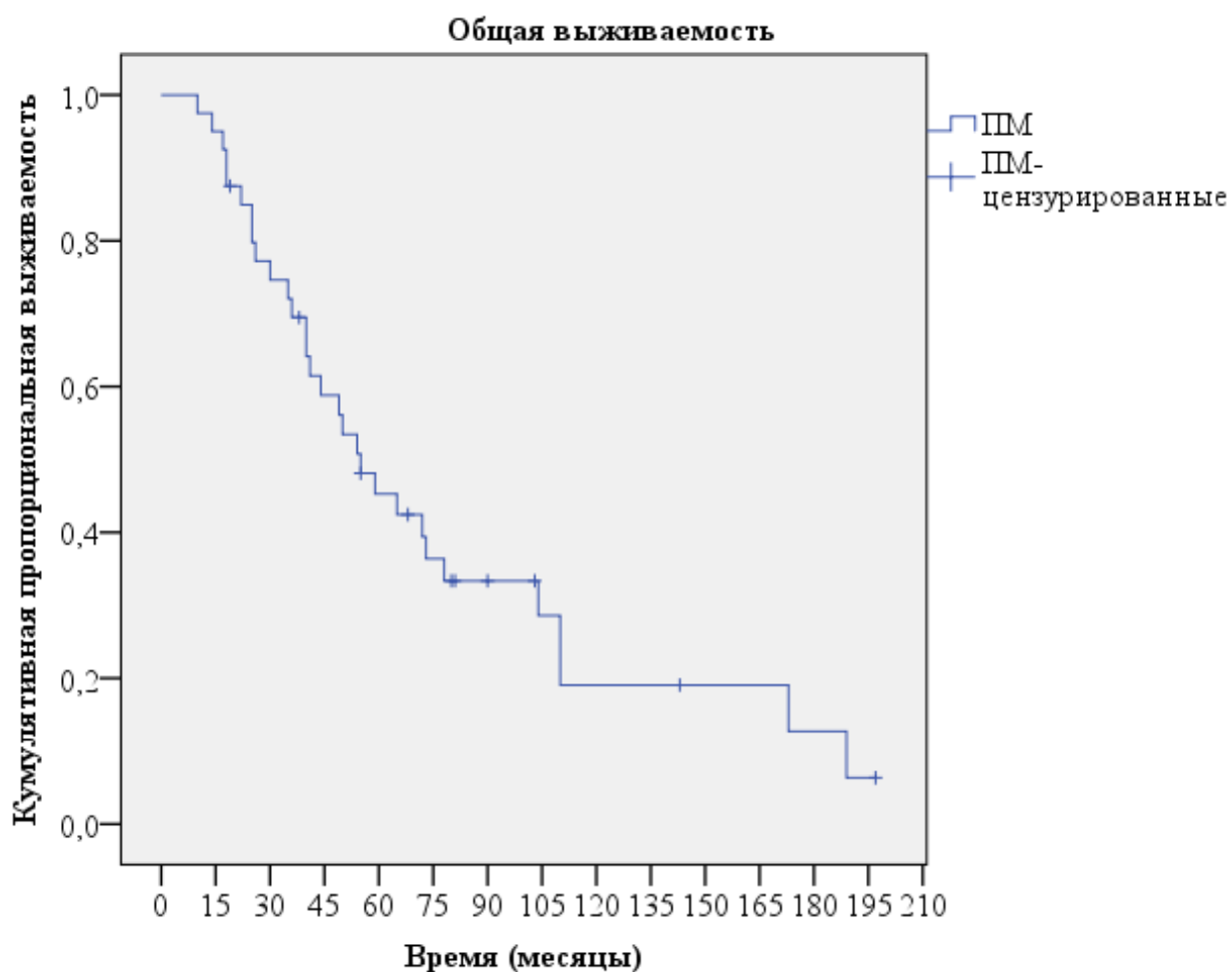


Рисунок 3.18 Оценка общей выживаемости у пациентов с ПМ

Из 40 (100 %) человек, перенесших операции по поводу ПМ, к настоящему времени живы 10 (25 %). Причины смерти остальных представлены в таблице 3.15. Большинство пациентов погибли от прогрессирования основного заболевания – 19 (47,5 %), от сопутствующих заболеваний – 9 (22,5 %), с 2 (5 %) была потеряна связь.

Таблица 3.15

Причины смерти пациентов с ПМ

Причина смерти	Число больных	Процент
прогрессирование ПМ	19	47,5

соматическое заболевание	9	22,5
связь утеряна	2	5,0
Итого	30	75,0

Показатель 5-летней опухоль-специфической выживаемости больных ПМ безотносительно стадии составил 37 %, при этом 10-летний рубеж пережили 18 % больных. Медиана ОСВ составила $50 \pm 6,6$ месяцев (95 % ДИ, 36.8-63.1) (рис. 3.19).

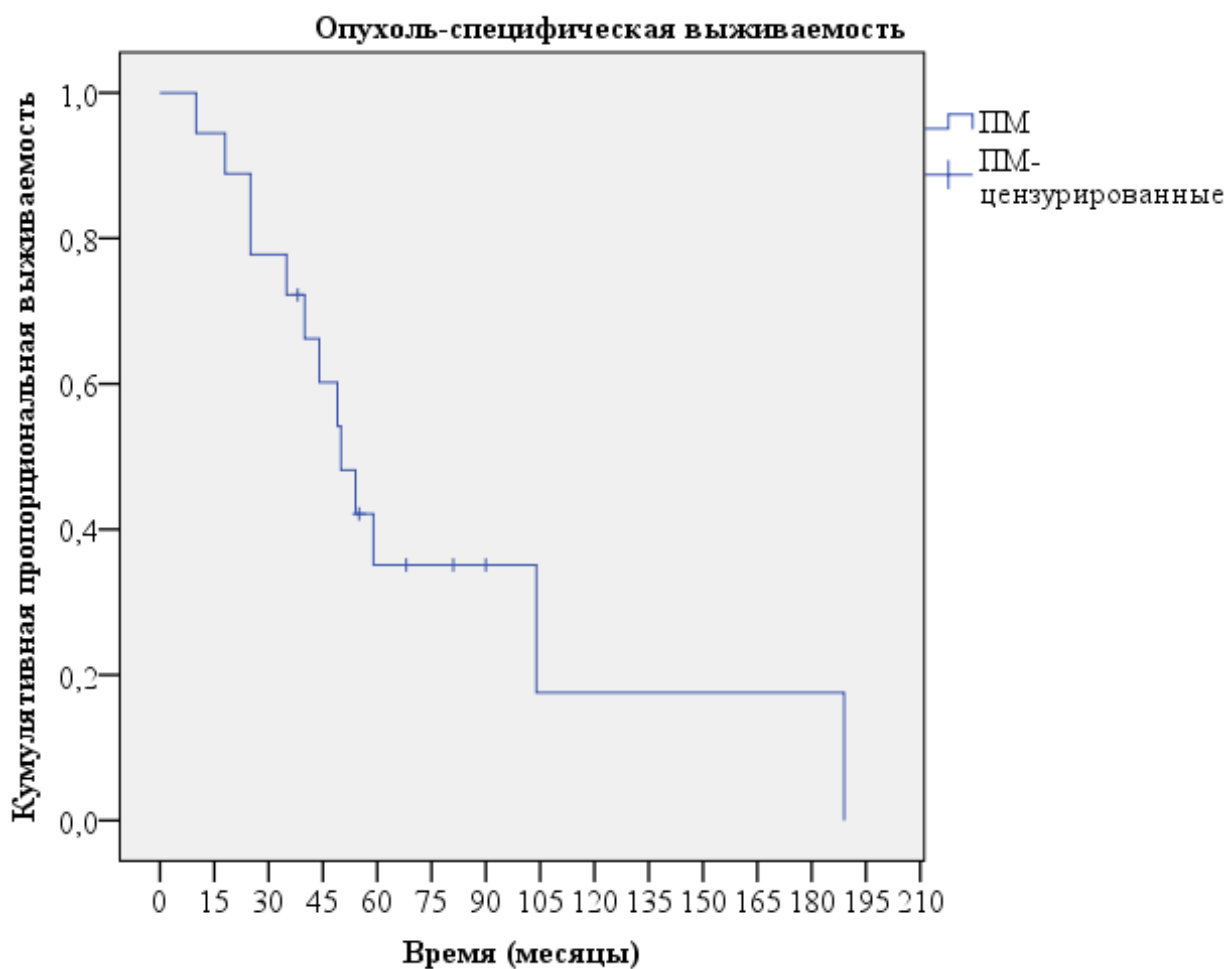


Рисунок 3.19 Оценка опухоль-специфической выживаемости у пациентов с ПМ

Показатель 5-летней безрецидивной выживаемости больных ПМ безотносительно стадии составил 40 %. Медиана БВ составила $50 \pm 8,1$ месяцев (95 % ДИ, 34.0-65.9) (рис.3.20).

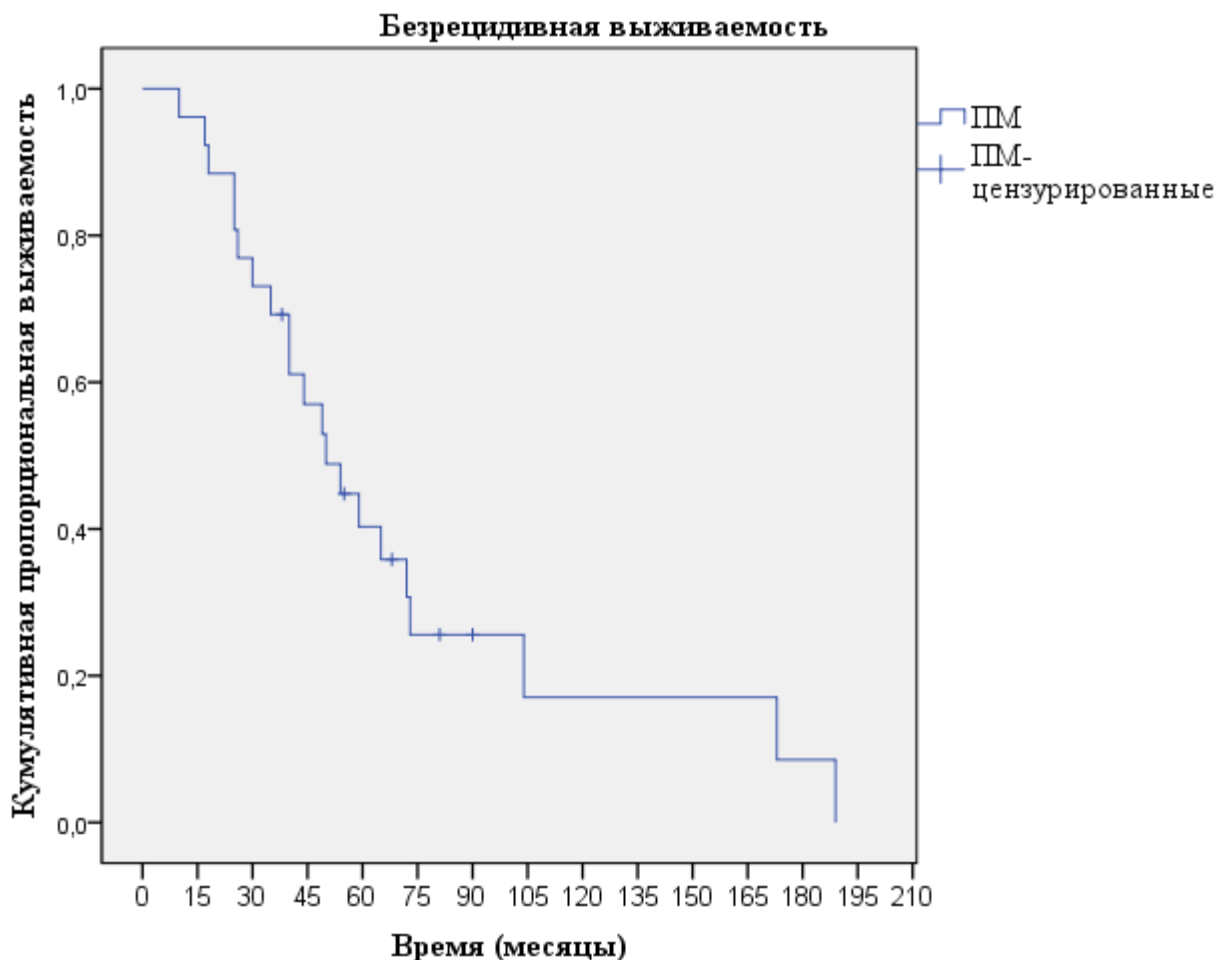


Рисунок 3.20 Оценка безрецидивной выживаемости у пациентов с ПМ

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.3.21), а показатель 5-летней безрецидивной выживаемости безотносительно стадии составил 59% (при ПМ – 40%, $p=0,03$) (рис.3.22).

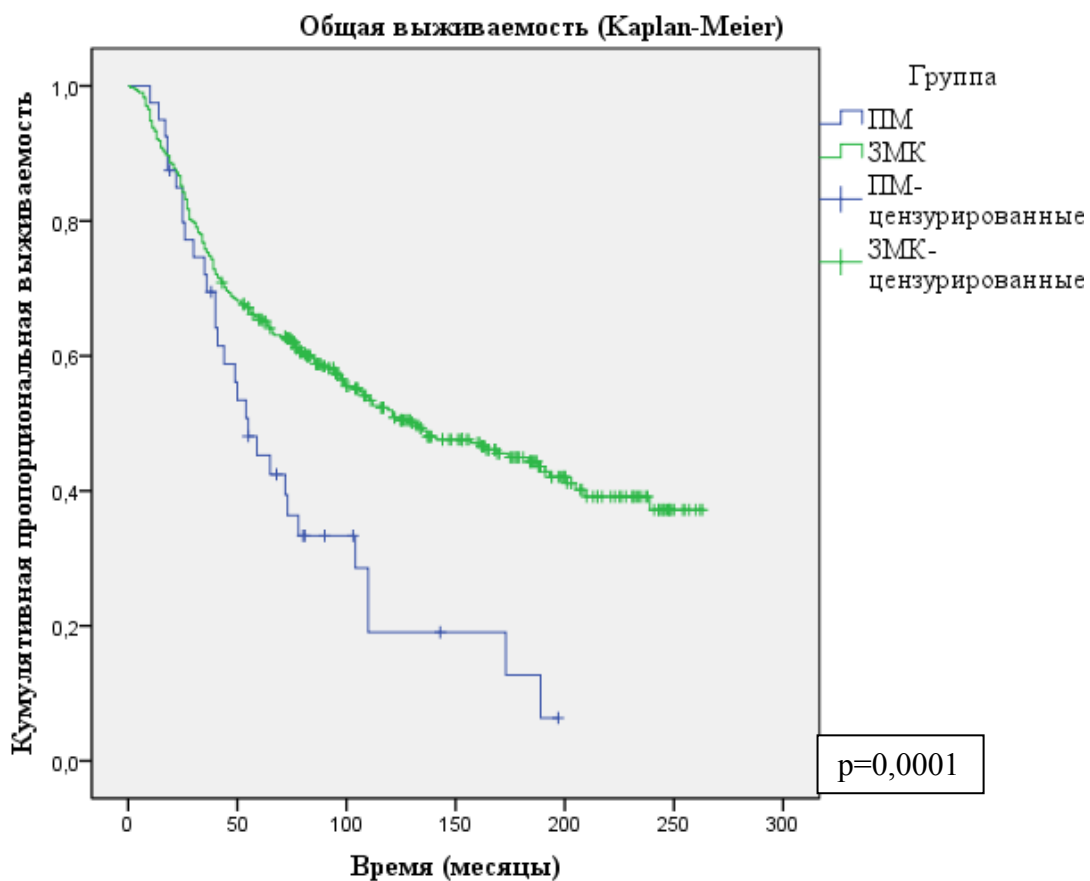


Рисунок 3.21 Общая выживаемость больных в группах ПМ и ЗМК

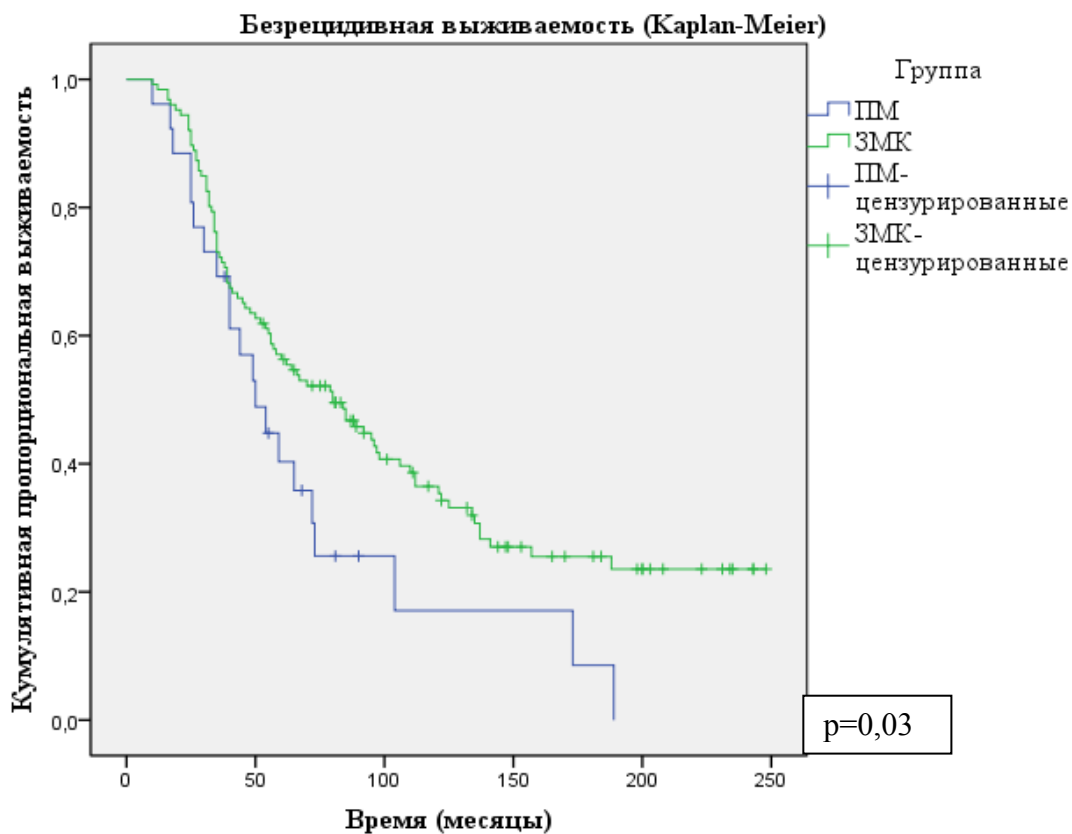


Рисунок 3.22 Безрецидивная выживаемость больных в группах ПМ и ЗМК

Так же при изучении отдаленных результатов лечения ПМ проведен сравнительный анализ с группой из 46 больных меланомой кожи акральных локализаций на конечности (кисть, пальцы кисти, стопа, пятка, пальцы стопы) (АМ). В группе сравнения показатель 5-летней общей выживаемости безотносительно стадии достигал 56 %, при ПМ равнялся 47 % ($p=0,1$) (рис.3.23), а показатель 5-летней безрецидивной выживаемости безотносительно стадии составил 30% (при ПМ – 40%, $p=0,1$) (рис.3.24).

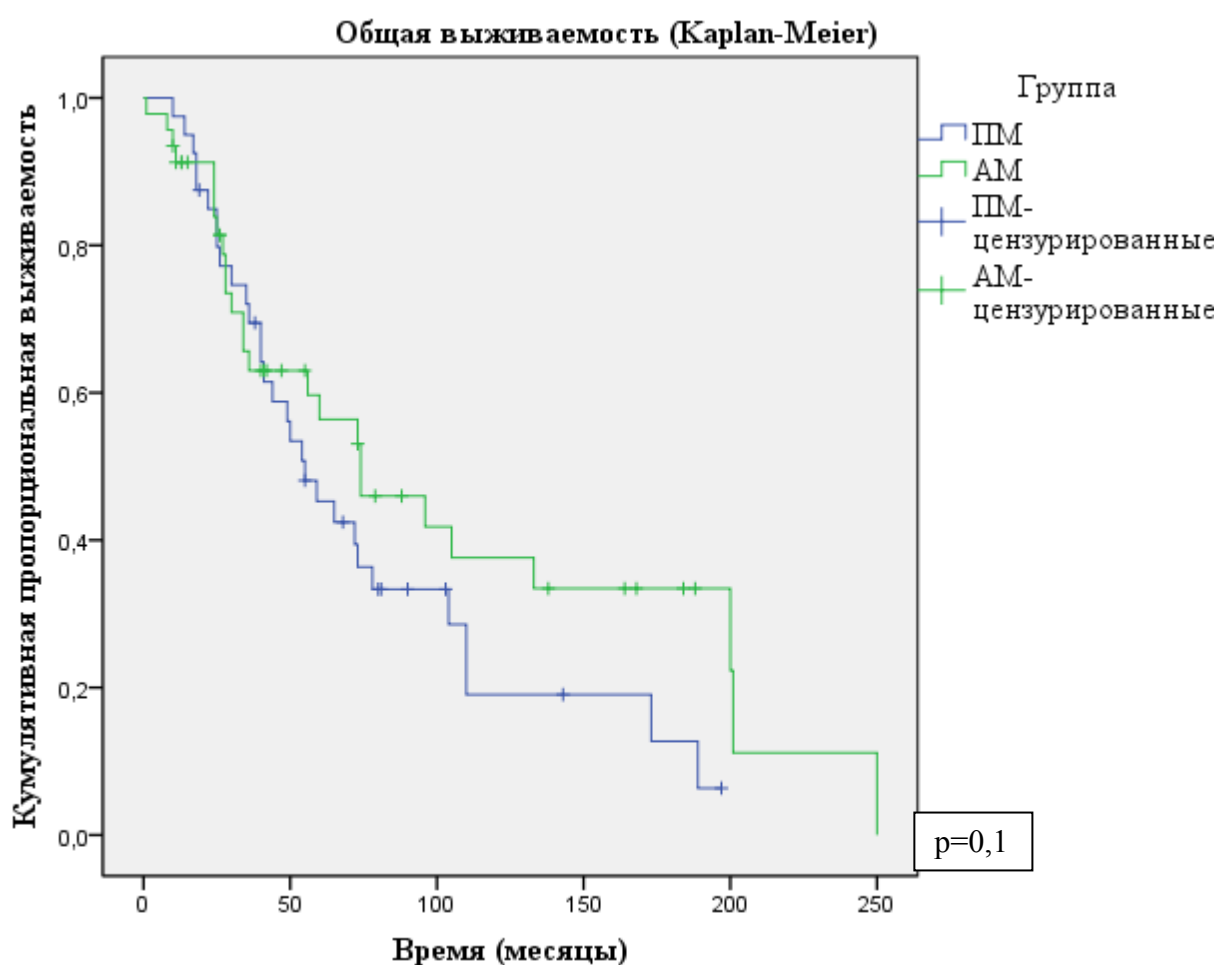


Рисунок 3.23 Общая выживаемость больных в группах ПМ и АМ

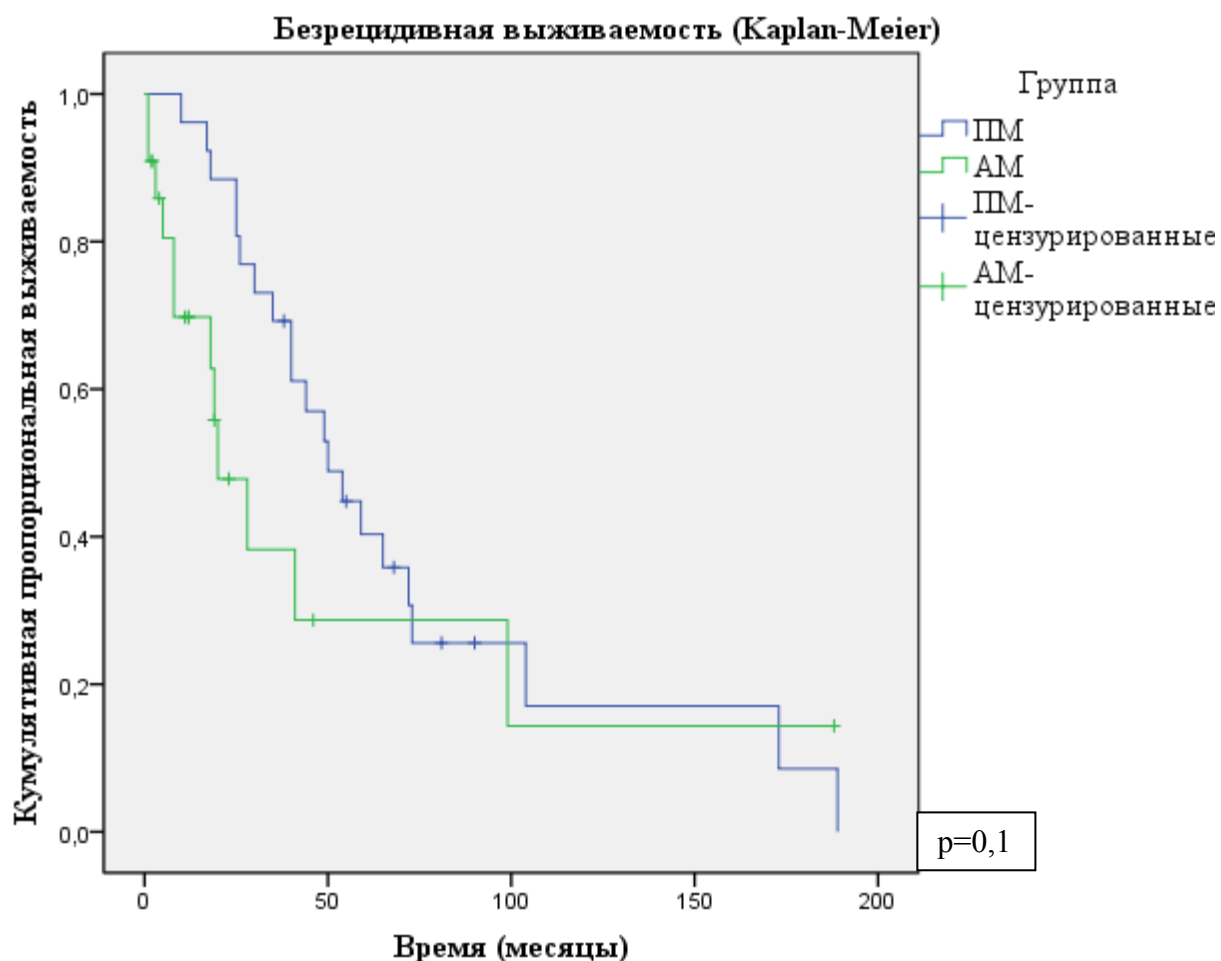


Рисунок 3.24 Безрецидивная выживаемость больных в группах ПМ и АМ

3.4. Клинико-морфологические факторы прогноза у больных ПМ

В качестве факторов прогноза течения заболевания рассмотрены клинико-морфологические признаки. Проведено сравнение статистически репрезентативных выборок больных. Для получения достоверных результатов малочисленные выборки больных (с отсутствием прогностической значимости по литературным данным) при необходимости объединялись в более представительные группы.

При изучении влияния пола больных на 5-летнюю выживаемость не было выявлено значимых различий ($p=0,5$) (рис. 3.25). Однако показатель у

мужчин оказался выше, чем у женщин – 59 % против 43%, при медиане жизни 73±20 мес. и 50±8 мес. соответственно.

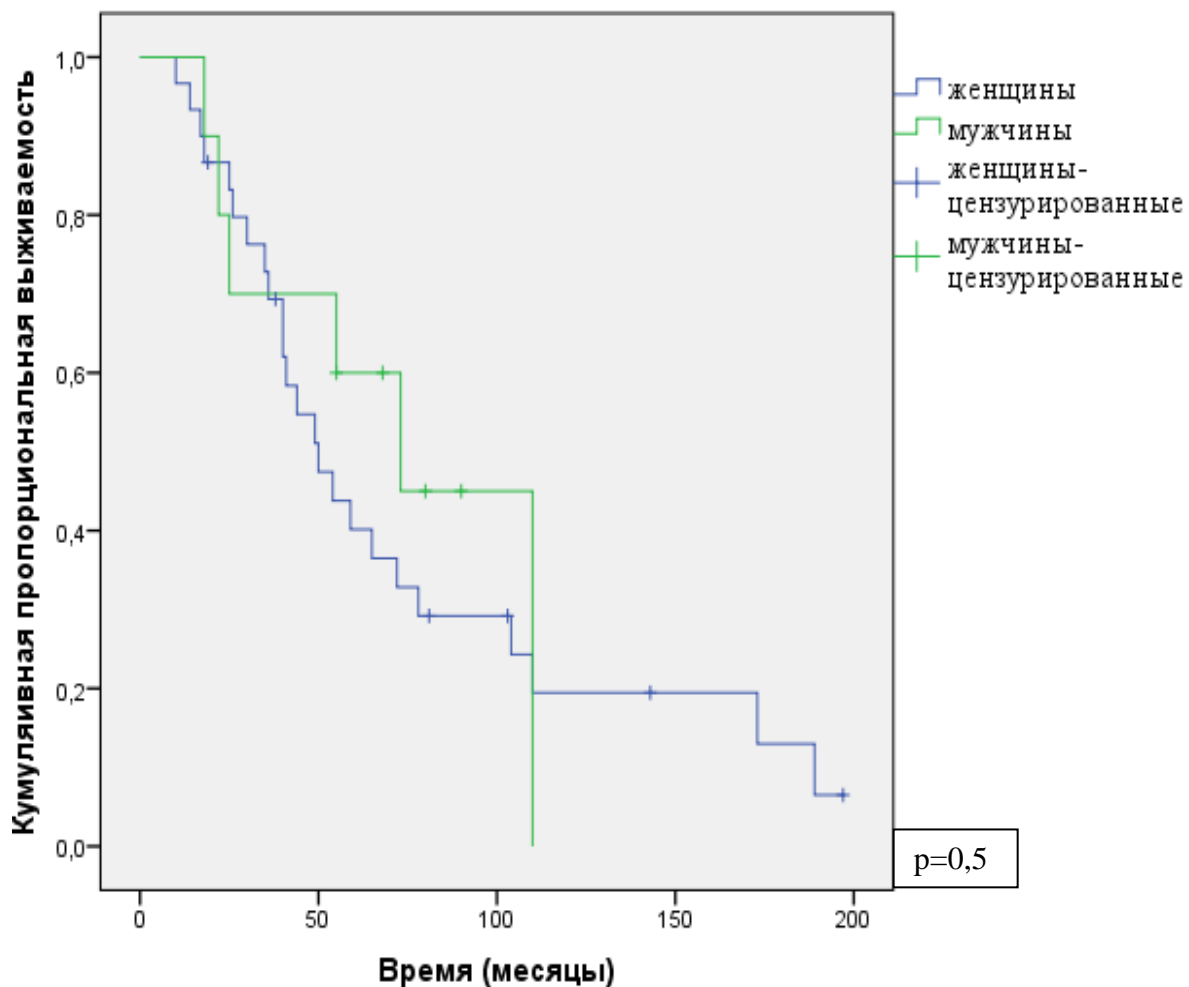


Рисунок 3.25 Общая выживаемость больных ПМ в зависимости от пола

В результате исследования влияния возраста больных на выживаемость были выявлены достоверные значимые различия ($p=0,04$) (рис. 3.26)

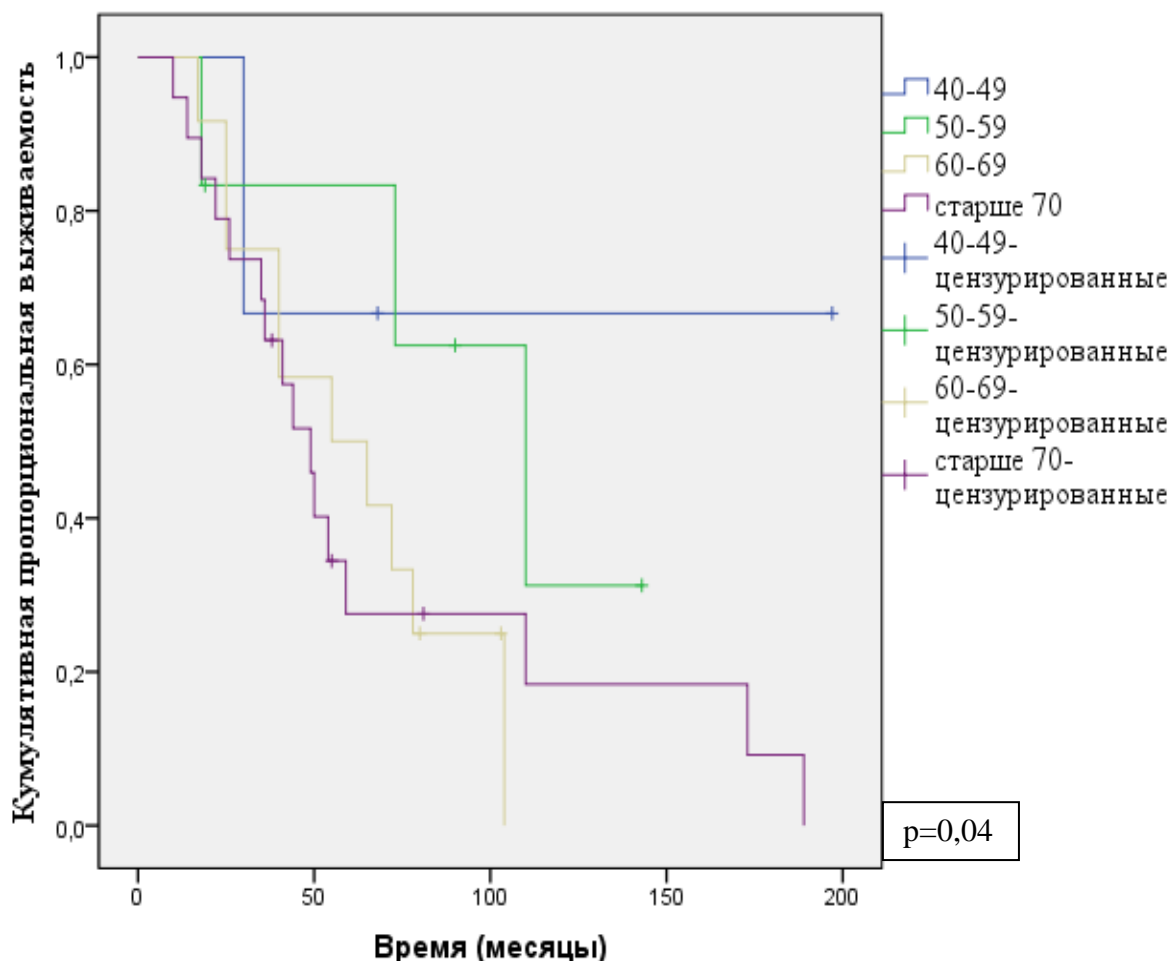


Рисунок 3.26 Общая выживаемость больных ПМ в зависимости от возраста

Изучено влияние на выживаемость такого признака, как длительность анамнеза, т.е. промежутка времени от появления первых симптомов до обращения к онкологу. Установлено, что 5-летняя выживаемость у больных с длительностью анамнеза до 12 мес. составила 44%, а более 12 мес. – 46 % (рис.3.27), при этом медиана жизни была 50 ± 8 мес. и 59 ± 16 мес., соответственно, ($p=0,9$).

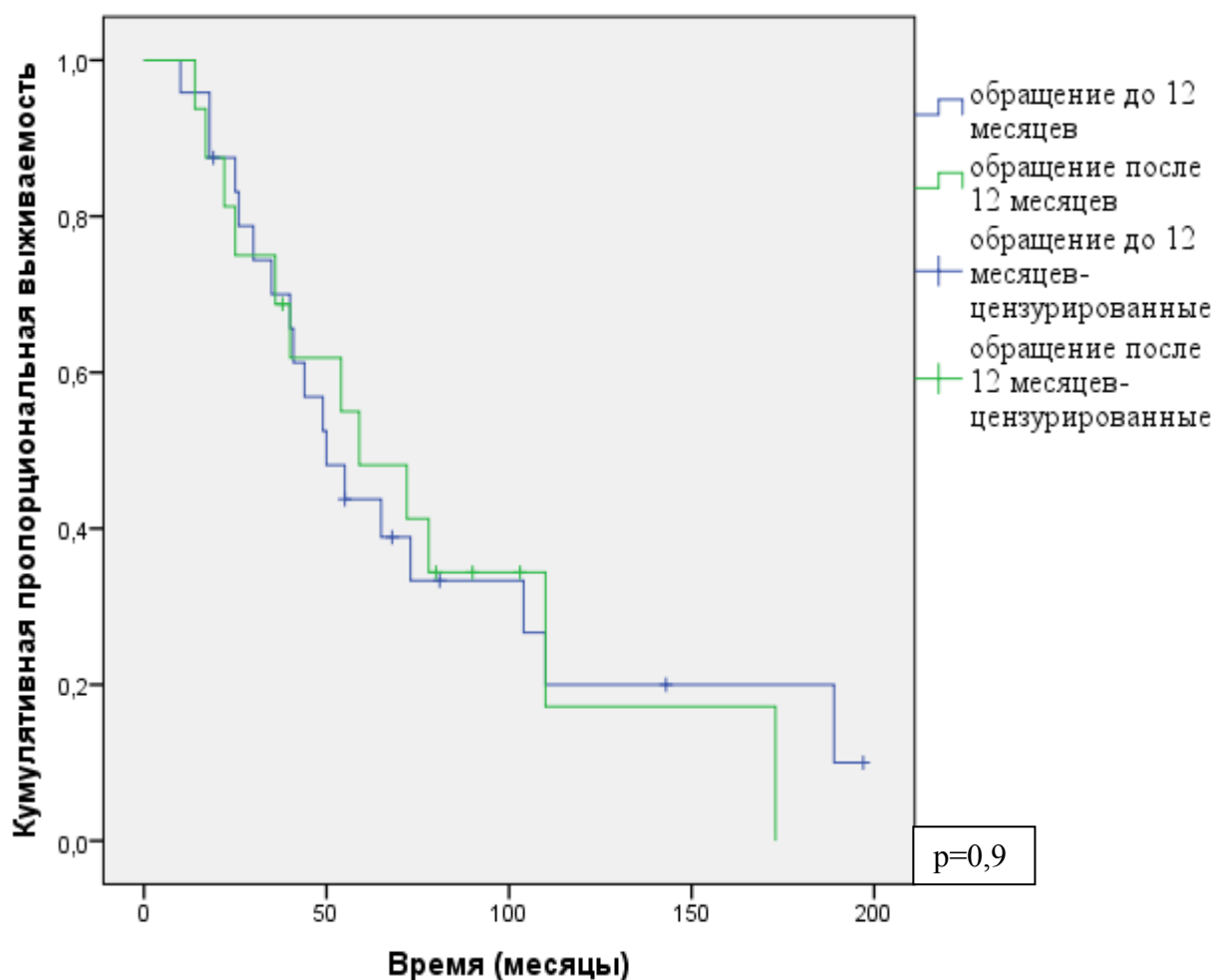


Рисунок 3.27 Общая выживаемость больных ПМ в зависимости от длительности анамнеза

При изучении результатов хирургического лечения в зависимости от пораженной конечности и пораженного большого пальца не было выявлено достоверного влияния этих факторов. Однако, более благоприятный прогноз отмечался при поражении ПМ пальцев руки. Так при локализации на верхней конечности 5-летняя выживаемость составила 66%, а на нижней – 44% (рис.3.28), с медианой жизни 73 ± 24 мес. и 54 ± 7 мес., соответственно. При поражении большого пальца нижней конечности она равнялась 38%, большого пальца верхней конечности – 50% (рис. 3.29), медиана жизни была 44 ± 6 мес. и 36 ± 26 мес., соответственно.

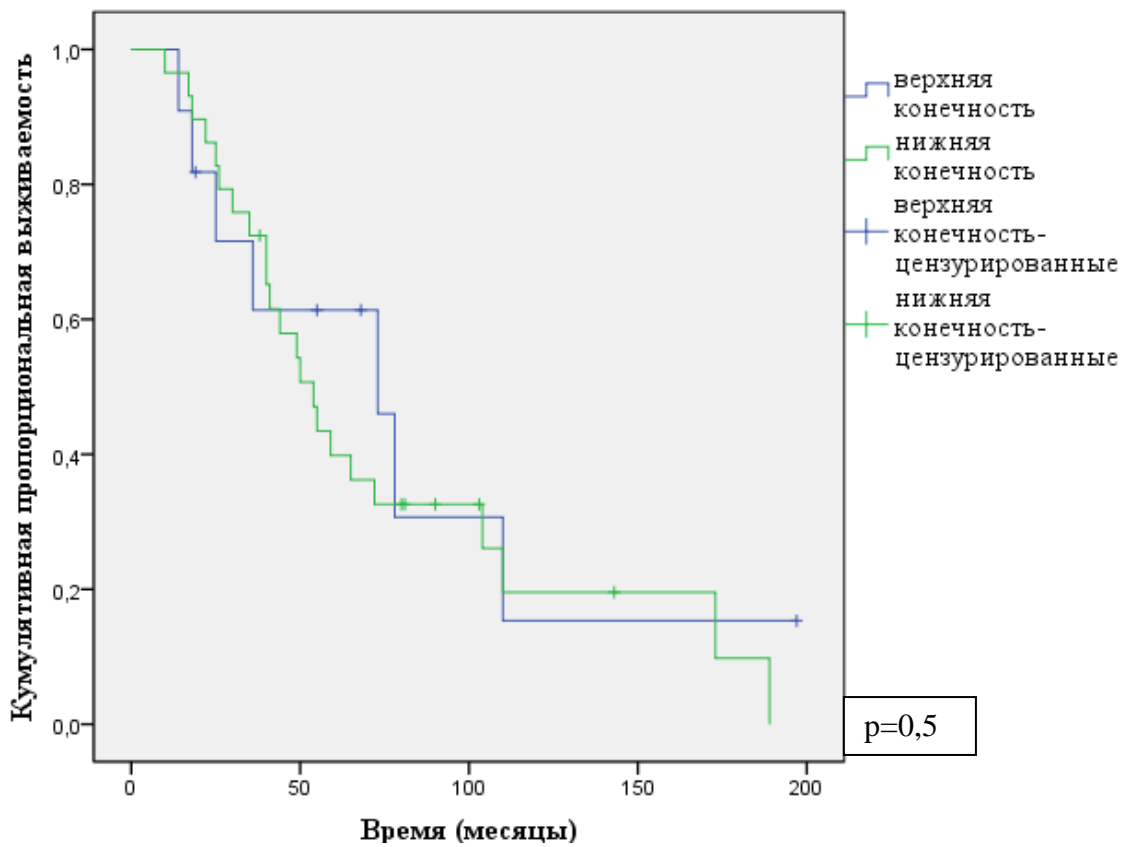


Рисунок 3.28 Общая выживаемость больных ПМ в зависимости от пораженной конечности

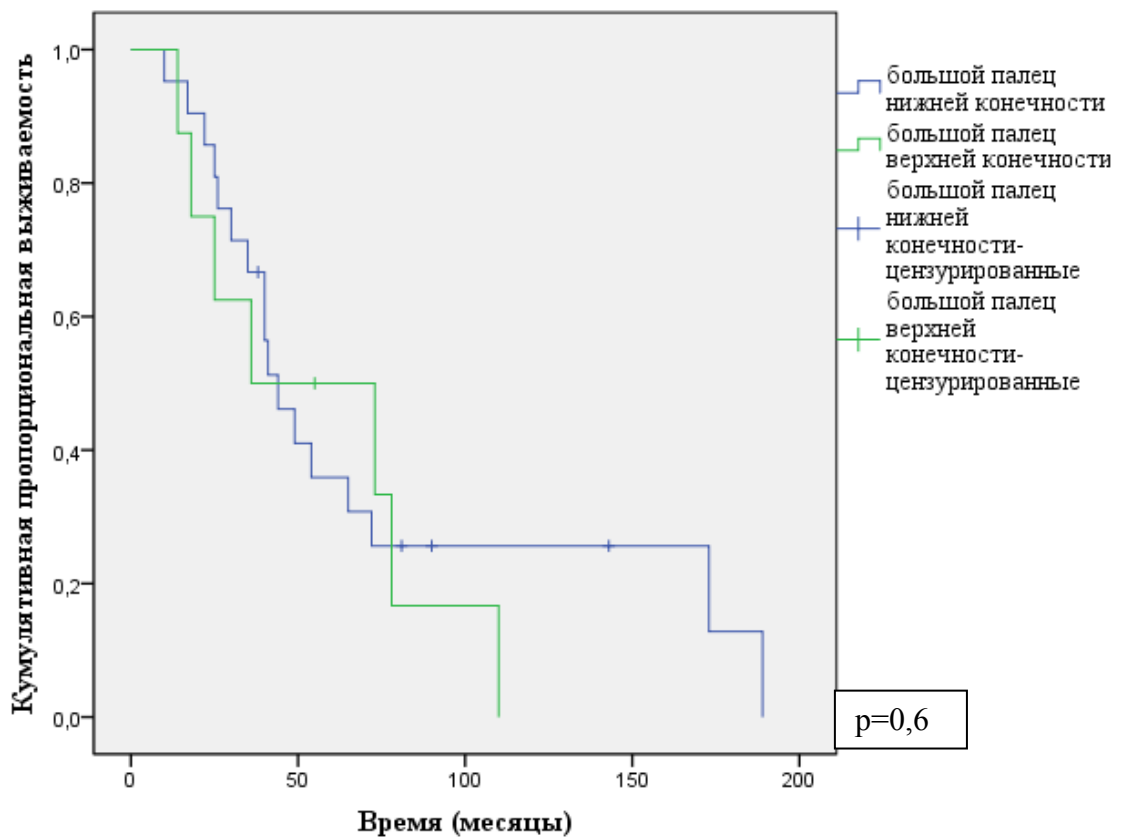


Рисунок 3.29 Общая выживаемость больных ПМ в зависимости от поражения большого пальца на конечности

Изучая влияние объема хирургической операции на отдаленные результаты лечения ПМ, оказалось, что более благоприятный прогноз при выполнении ампутации фаланги пальца. Так 5-летняя выживаемость при такой операции была выше, чем при экзартикуляции всего пальца в плюсне-(пястно-)фаланговом суставе и составила – 52% (медиана 72±20 мес.) против 29% (медиана 41±4 мес.) (рис. 3.30), но различия не достоверны ($p=0,4$). Экзартикуляция на уровне проксимальной и средней фаланг показала выживаемость 58% (медиана 104± 51 мес.).

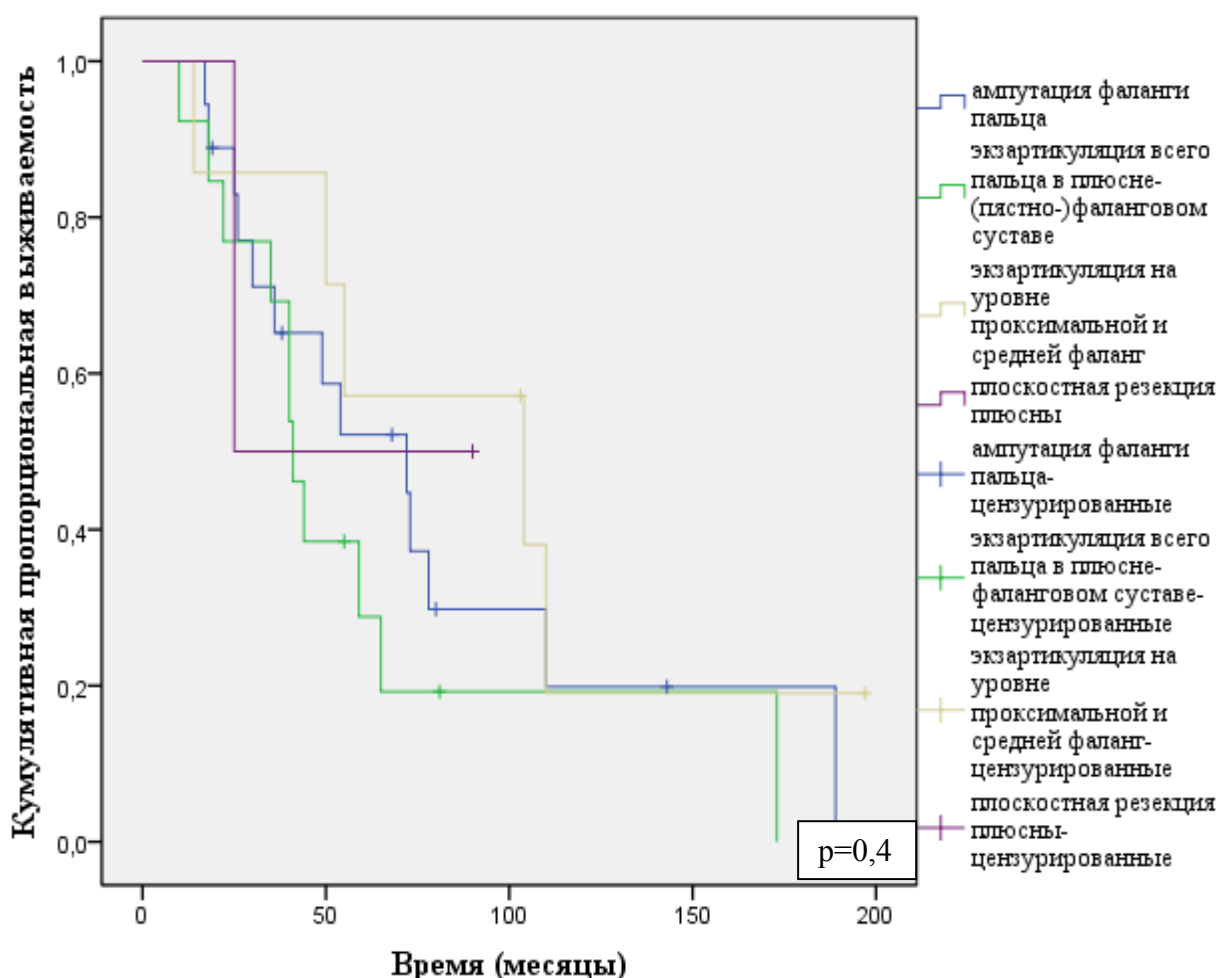


Рисунок 3.30 Общая выживаемость больных ПМ в зависимости от объема хирургической операции

Так же 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% (рис.3.31), медиана жизни была 78 ± 41 мес. и 54 ± 7 мес., соответственно ($p=0,8$).

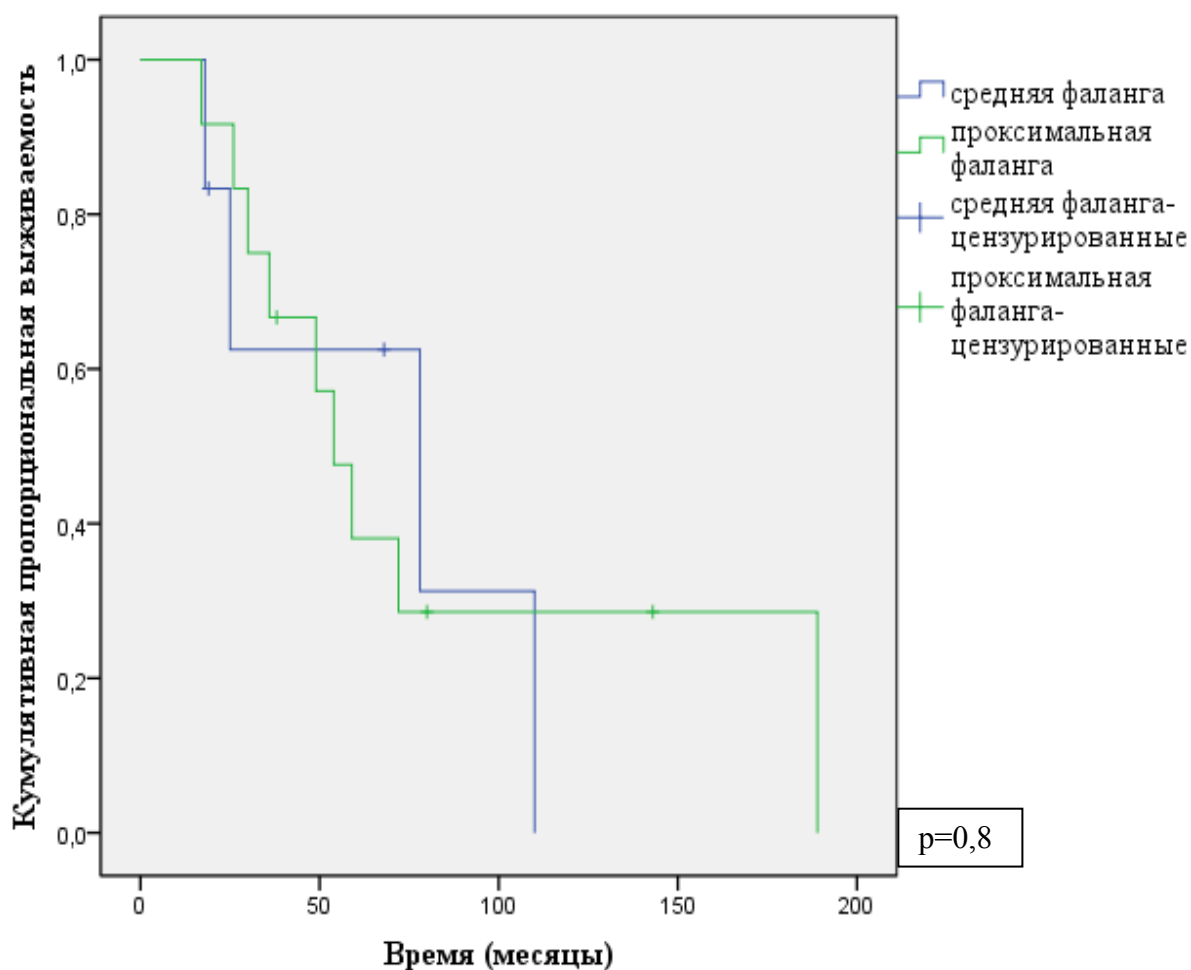


Рисунок 3.31 Общая выживаемость больных ПМ в зависимости от уровня фаланги при ампутации

На рис. 3.32 продемонстрированы кривые общей выживаемости больных ПМ после хирургического лечения в зависимости от стадии. Показатель 5-летней выживаемости больных в I и II стадиях достигал 44% (медиана 54 ± 16 мес. и 50 ± 8 мес., соответственно), в III – 58% (медиана 65 ± 8 мес.). Не

один пациент в IV стадии не пережил 5 лет. Достоверность влияния фактора на этот показатель не установлена ($p=0,4$).

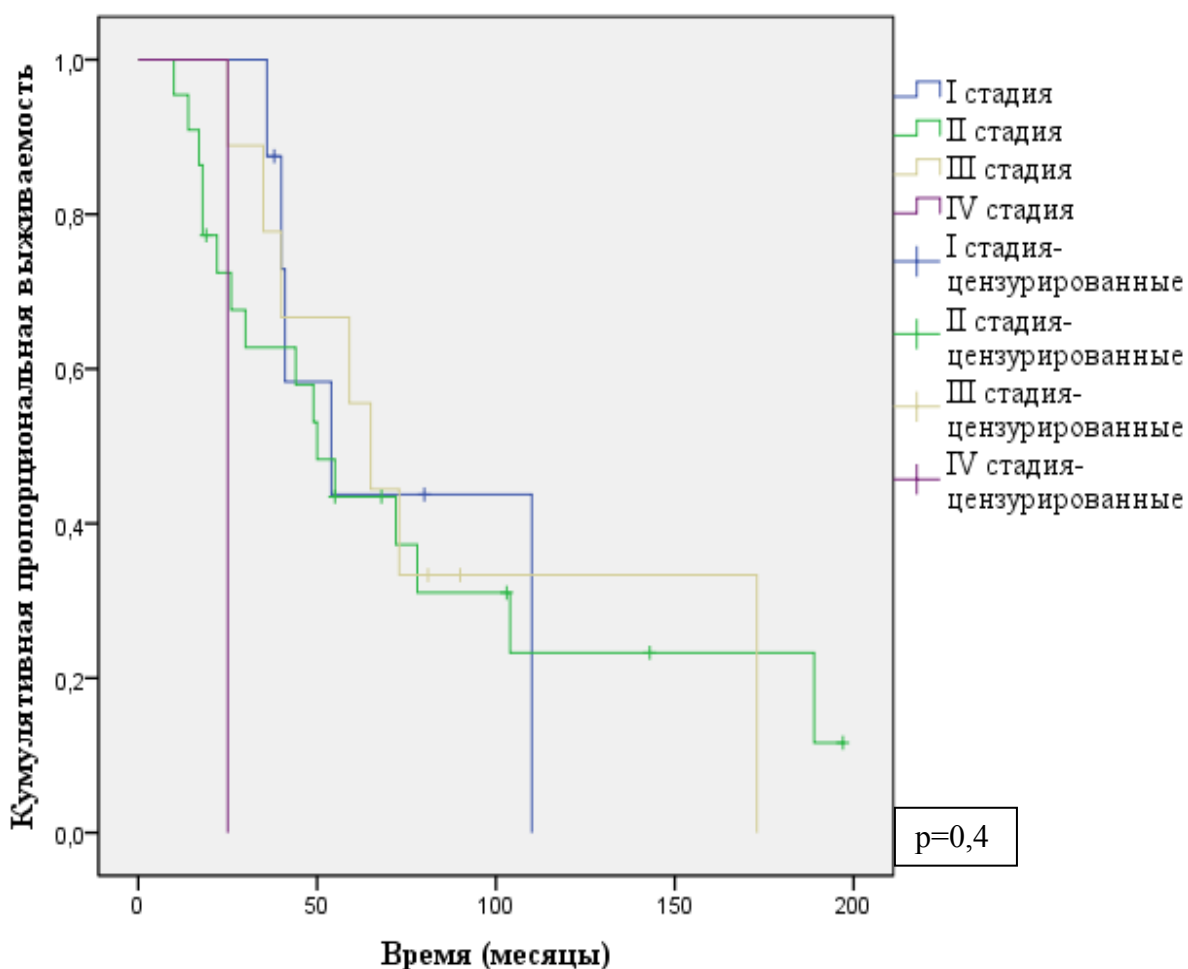


Рисунок 3.32 Общая выживаемость больных ПМ в зависимости от стадии

Наличие регионарных метастазов опухоли до хирургического лечения традиционно считается одним из основных неблагоприятных прогностических признаков для ЗМК, влияющих на отдаленные результаты. Анализ 5-летней выживаемости больных ПМ с метастатическим поражением лимфоколлектора (N+) не показал достоверно худшие результаты лечения, чем у больных прооперированных без метастазов (N-), 41 % (медиана 44 ± 15 мес.) и 48 % (медиана 55 ± 14 мес.) ($p=0,4$), соответственно (рис. 3.33).

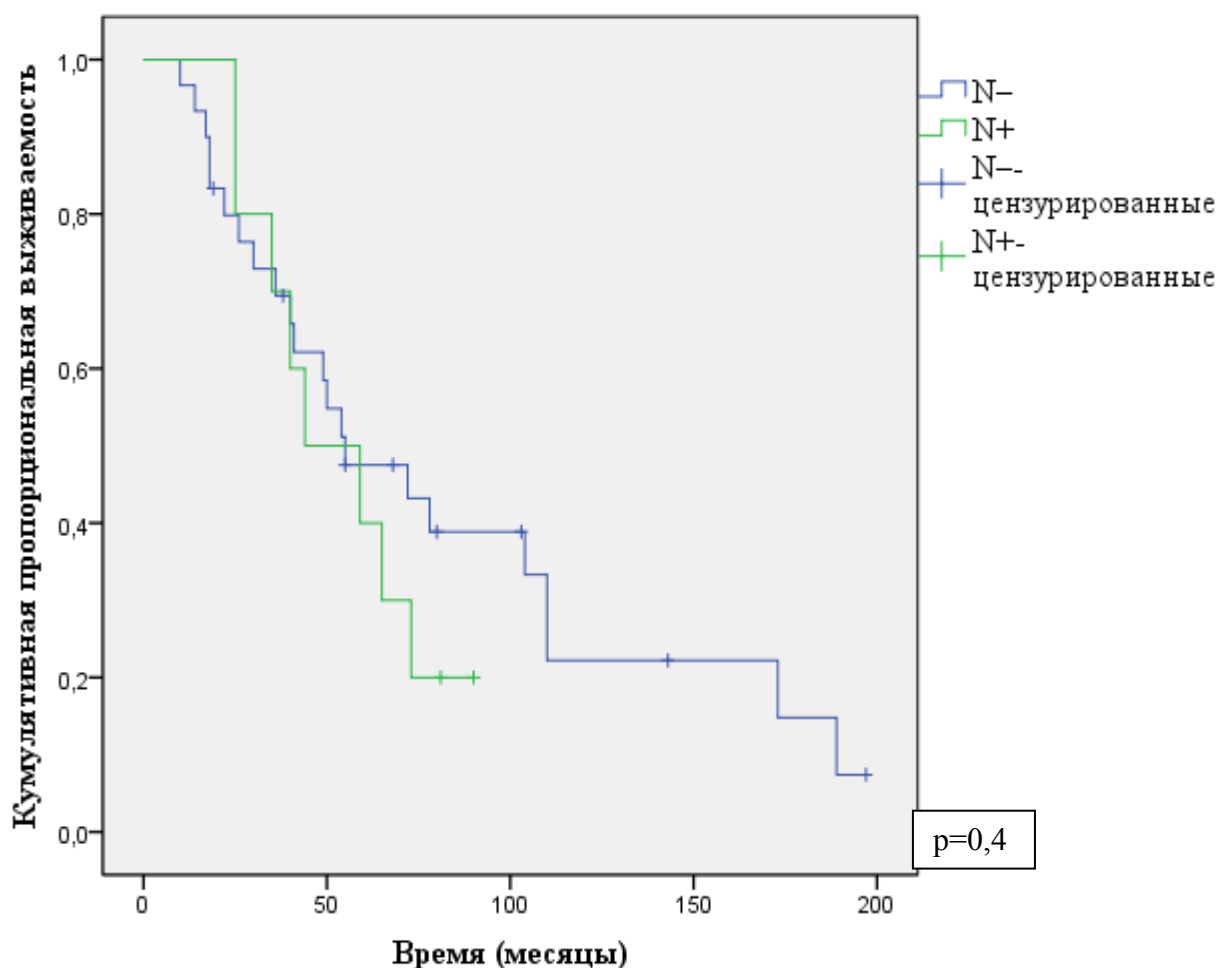


Рисунок 3.33 Общая выживаемость больных ПМ в зависимости от поражения регионарных лимфатических узлов

При анализе результатов лечения в зависимости от гистологического типа опухоли, было установлено, что худшая выживаемость наблюдалась у больных акрально-лентигинозной и узловой меланомой (38% и 42%, соответственно), но данные различия не достоверны ($p=0,3$) (рис. 3.34).

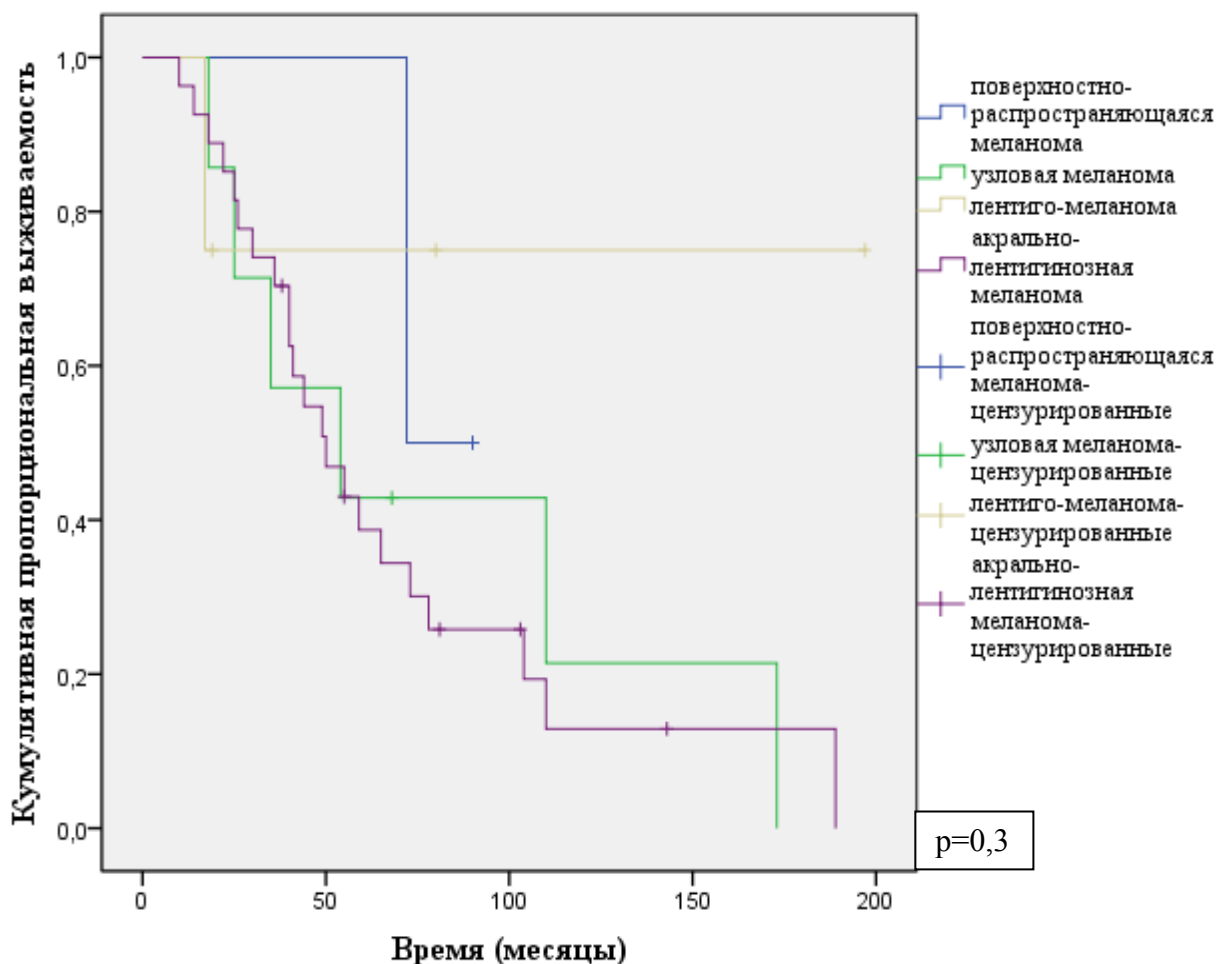


Рисунок 3.34 Общая выживаемость больных ПМ в зависимости от гистологического типа опухоли

В качестве фактора прогноза рассмотрена инвазия опухолью по Кларку. Ввиду единичного случая II уровня инвазии (по литературным данным не влияющий на прогноз) он объединен с III. Анализ показал достоверное влияние этого фактора на 5-летнюю выживаемость больных ПМ. При III уровне по Кларку она равнялась 58 %, IV – 54 %, V – 30 % (рис.3.35), медиана жизни была 110 ± 1 мес., 65 ± 15 мес. и 25 ± 17 мес., соответственно ($p=0,03$).

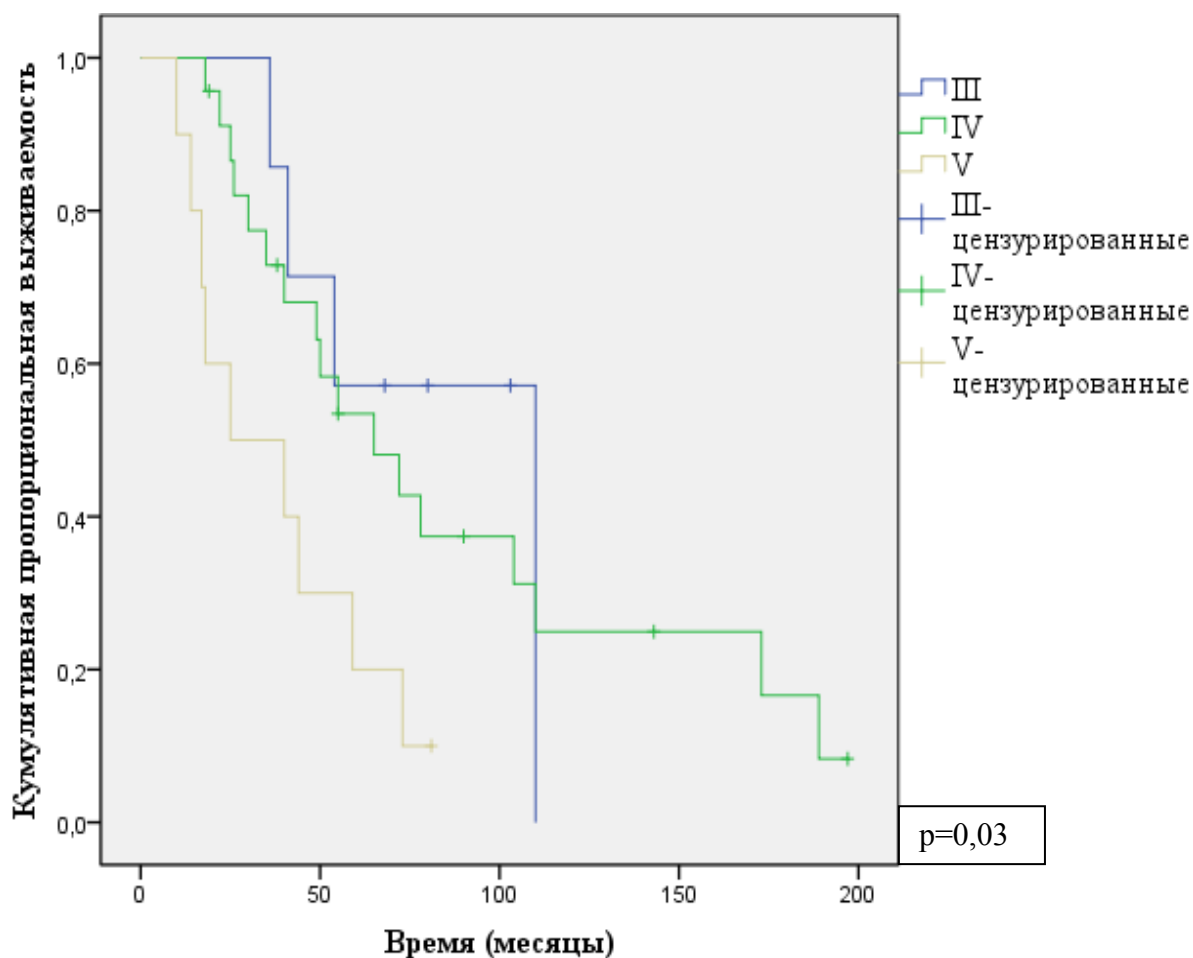


Рисунок 3.35 Общая выживаемость больных ПМ в зависимости от уровня инвазии по Кларку

При изучении результатов хирургического лечения ПМ в зависимости от толщины опухоли по Бреслоу не было выявлено достоверного влияния этого прогностического признака. Так при толщине опухоли до 1,0 мм – 78%, 1.1-2.0 мм – 41%, 2.1-4.0 мм – 22%, более 4,1 мм – 49% (рис. 3.36), медиана жизни была 110 ± 1 мес., 41 ± 1 мес., 30 ± 5 мес. и 71 ± 21 мес., соответственно ($p=0,3$).

Даже распределение пациентов на две группы по толщине Бреслоу до 4,0 мм и более 4,1 мм (в нашем исследовании в большинстве – 22 (55%) случаях она была более 4,1 мм) так же не показало зависимость 5-летней выживаемости от этого фактора ($p=0,3$) (рис. 3.37)

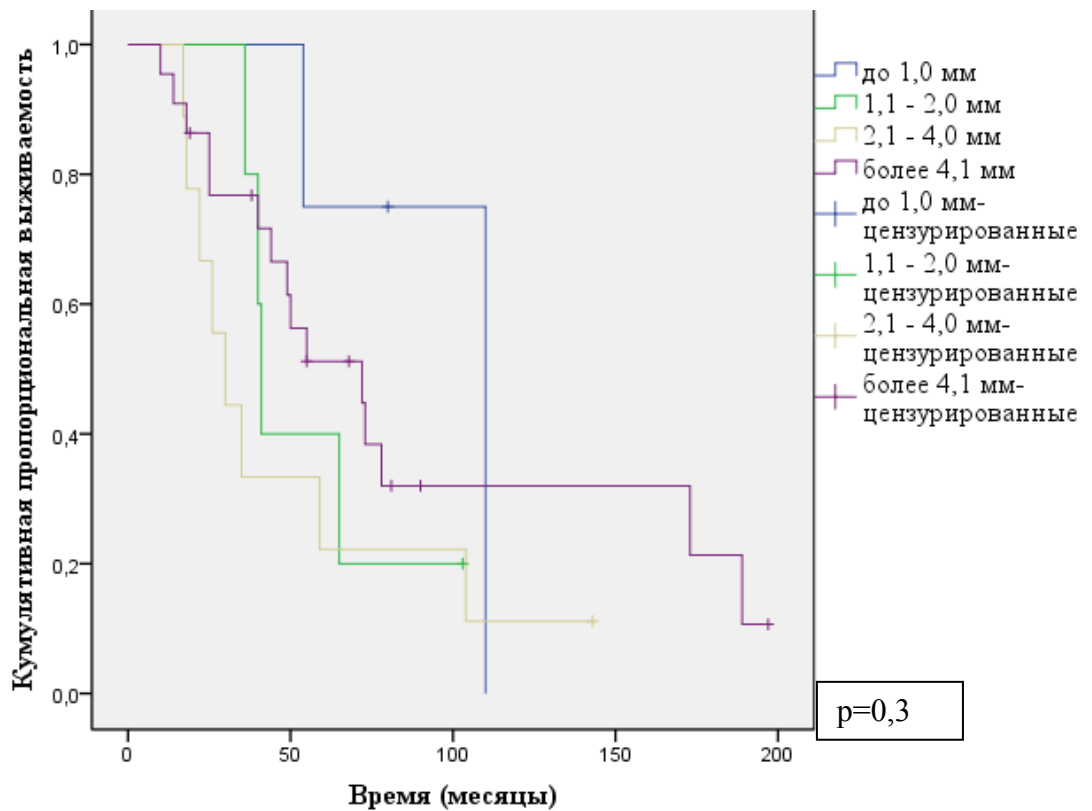


Рисунок 3.36 Общая выживаемость больных ПМ в зависимости от толщины опухоли по Бреслоу

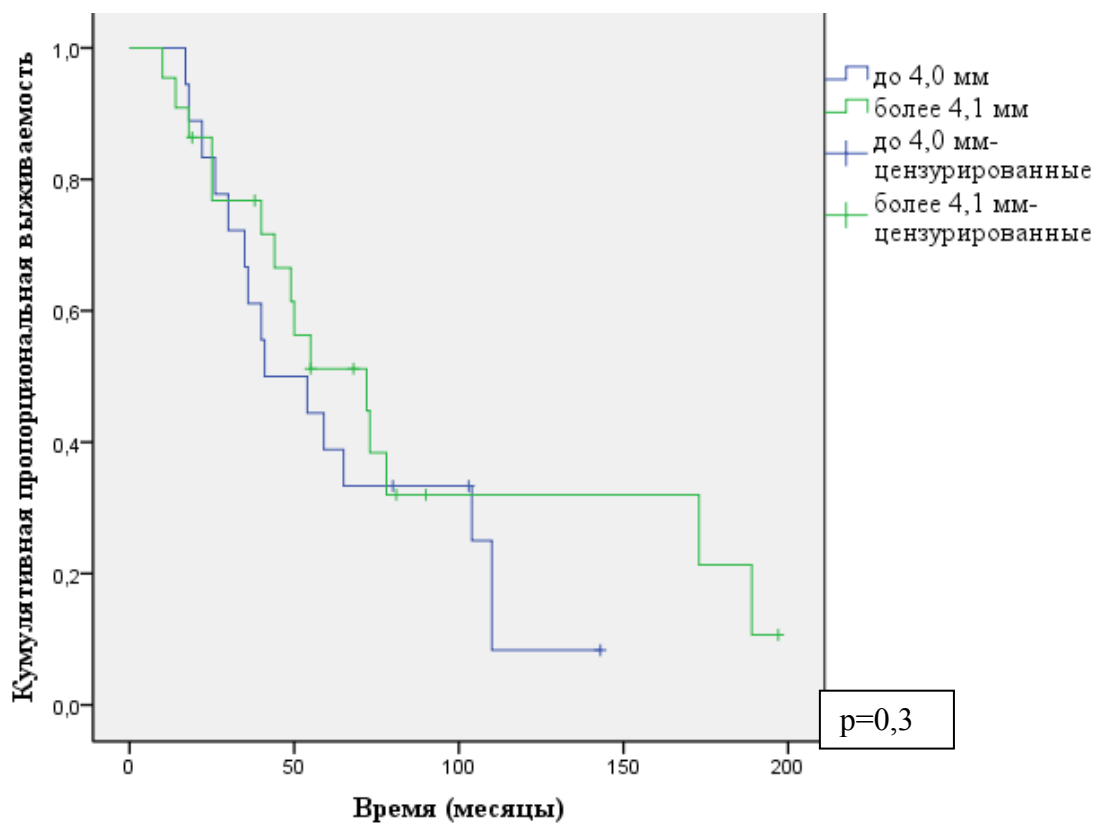


Рисунок 3.37 Общая выживаемость больных ПМ в зависимости от толщины опухоли по Бреслоу до 4,0 и более 4,1 мм

Установлено, что 5-летняя выживаемость больных с прорастанием опухоли в кость фаланги составила 25 %, а без прорастания – 50 % (рис.3.38), при этом медиана жизни 25 ± 10 мес. и 59 ± 11 мес., соответственно ($p=0,04$). Таким образом, выявлено достоверное влияние на выживаемость этого фактора.

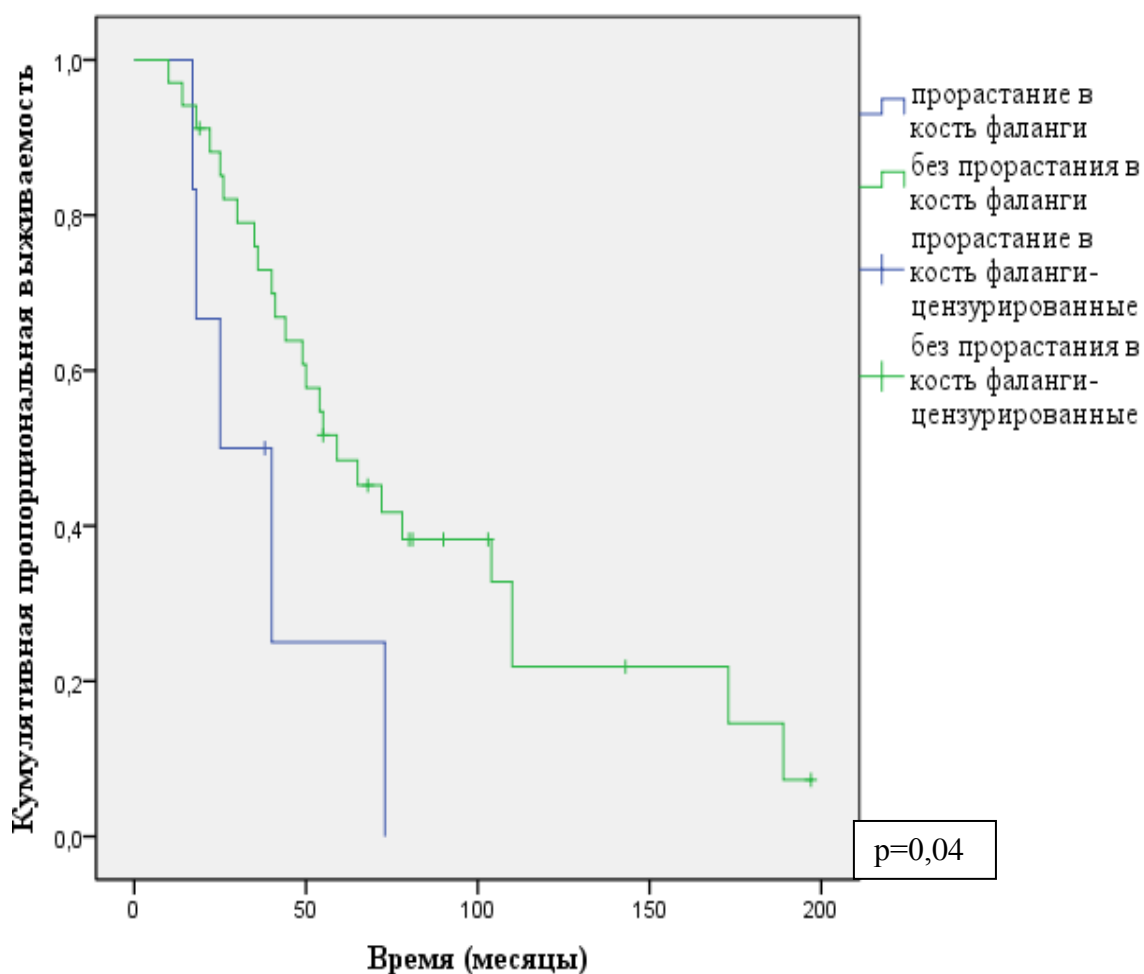


Рисунок 3.38 Общая выживаемость больных ПМ в зависимости от прорастания опухоли в кость фаланги

Нами так же рассматривалось влияние изъязвления эпителия первичной опухоли на результаты лечения. У пациентов без изъязвления показатель 5-летней выживаемости был достоверно выше и составил 68 %, по сравнению с больными с изъязвлением эпителия опухоли – 32 % (рис. 3.39), при ко-

торых медиана выживаемости составила 110 ± 56 мес., 50 ± 11 , соответственно ($p=0,03$).

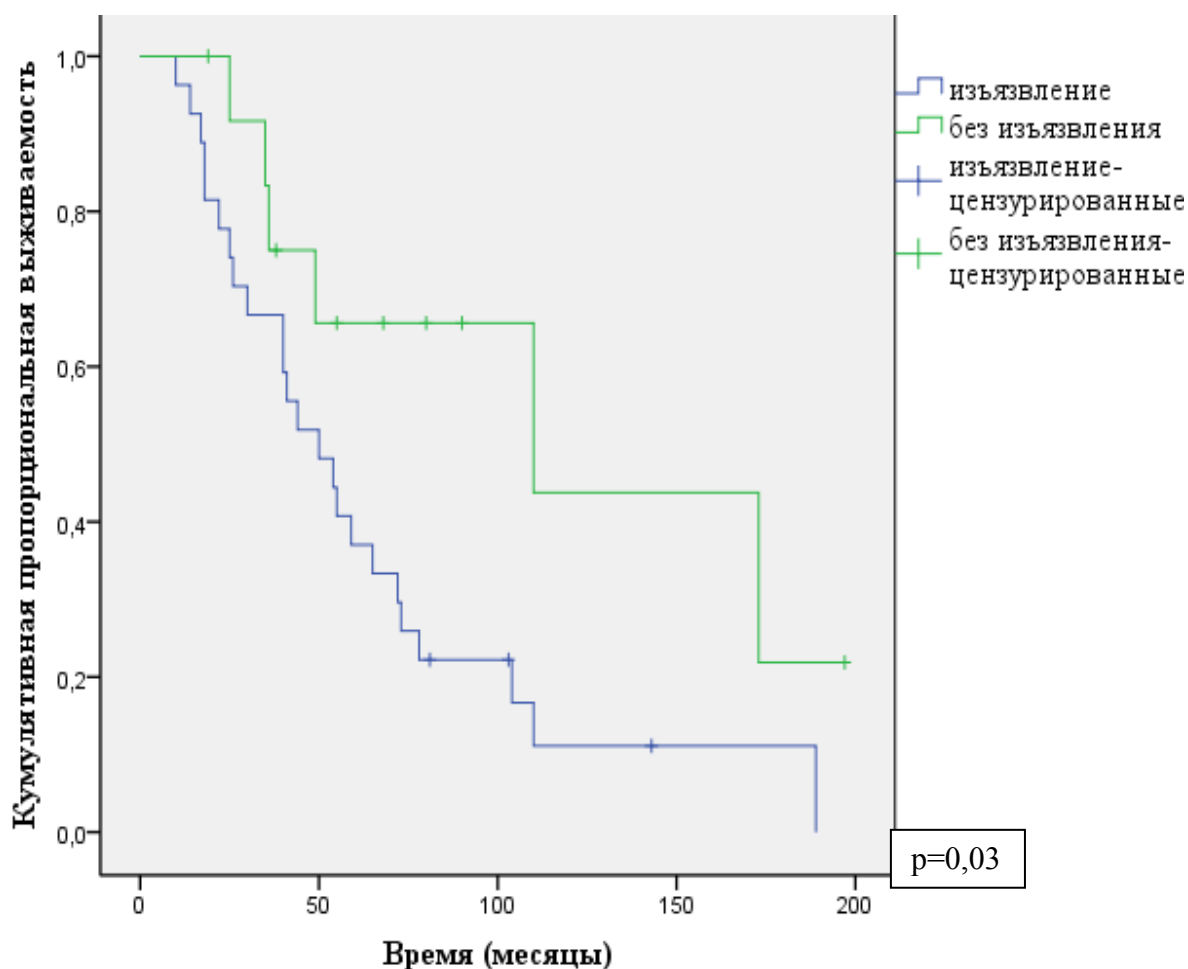


Рисунок 3.39 Общая выживаемость больных ПМ в зависимости от изъязвления первичной опухоли

Рассмотренные нами такие прогностические факторы, как выраженность лимфоидной инфильтрации, клеточный тип ПМ и митотическая активность опухоли достоверного влияния на выживаемость больных не оказывали, $p=0.2$, $p=0.8$ и $p=0.7$, соответственно (рис. 3.40; рис.3.41; рис.3.42).

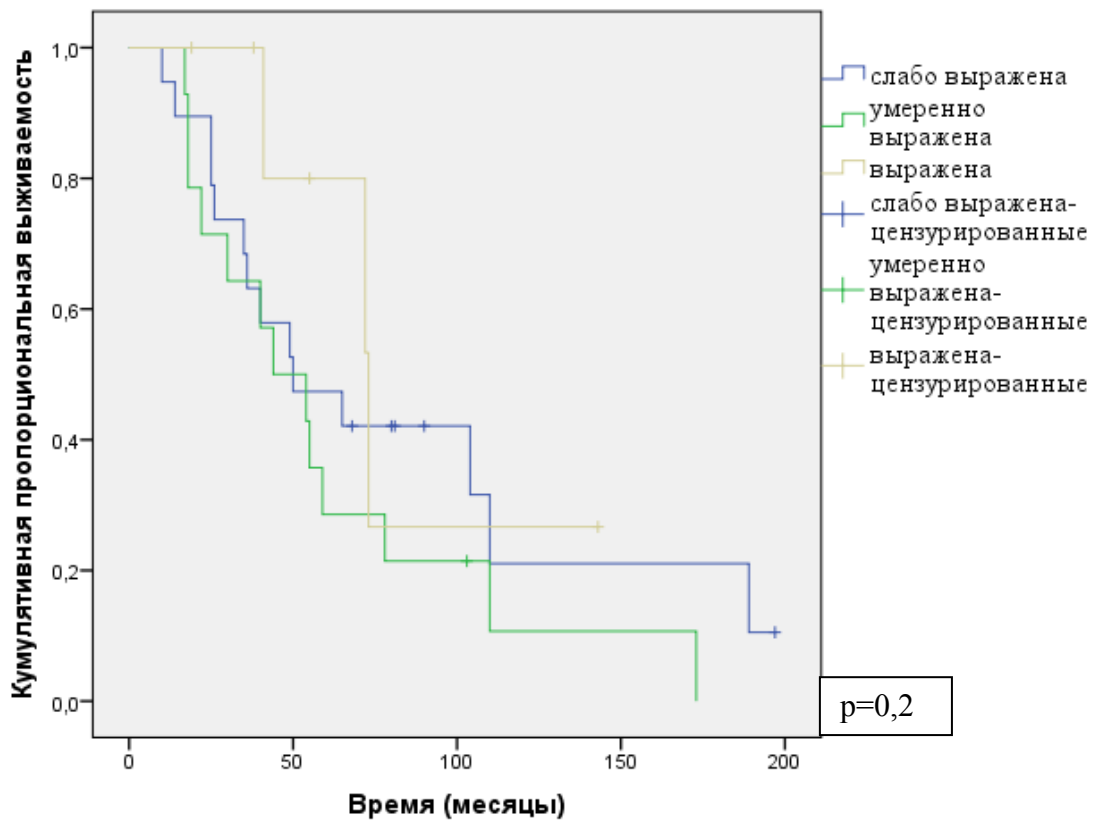


Рисунок 3.40 Общая выживаемость больных ПМ в зависимости от лимфоидной инфильтрации опухоли

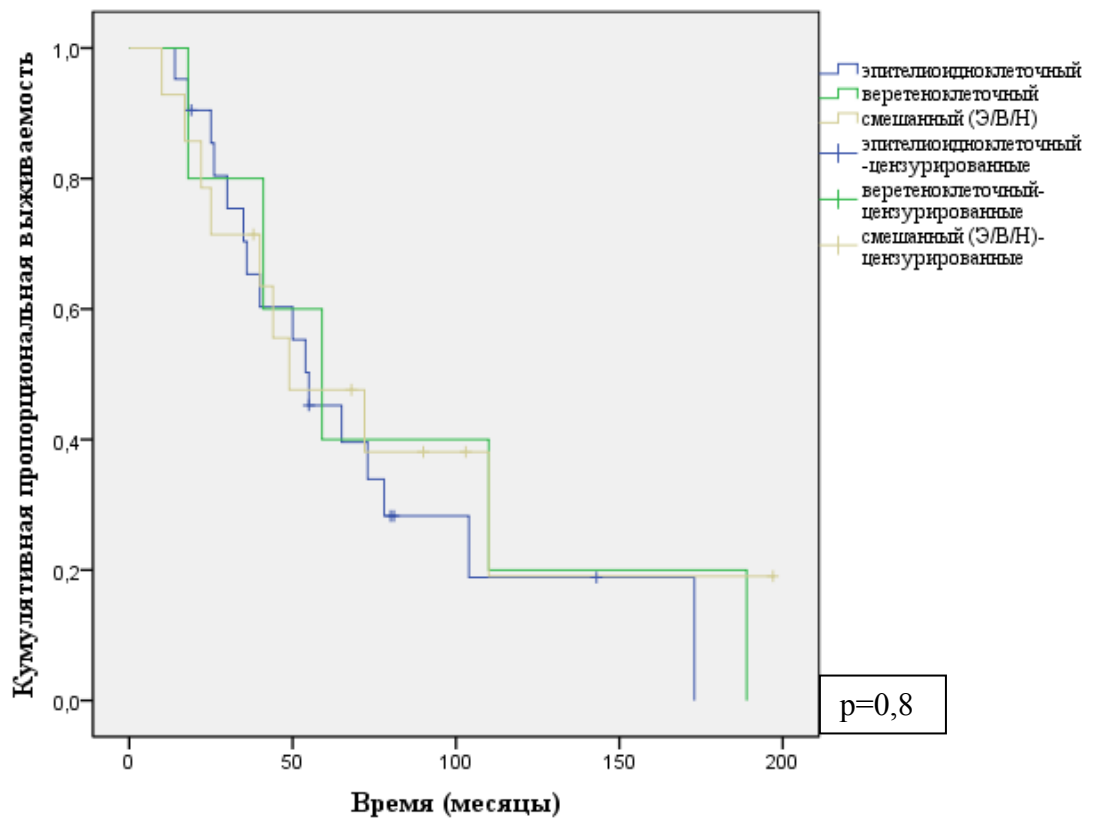


Рисунок 3.41 Общая выживаемость больных ПМ в зависимости от клеточного типа опухоли

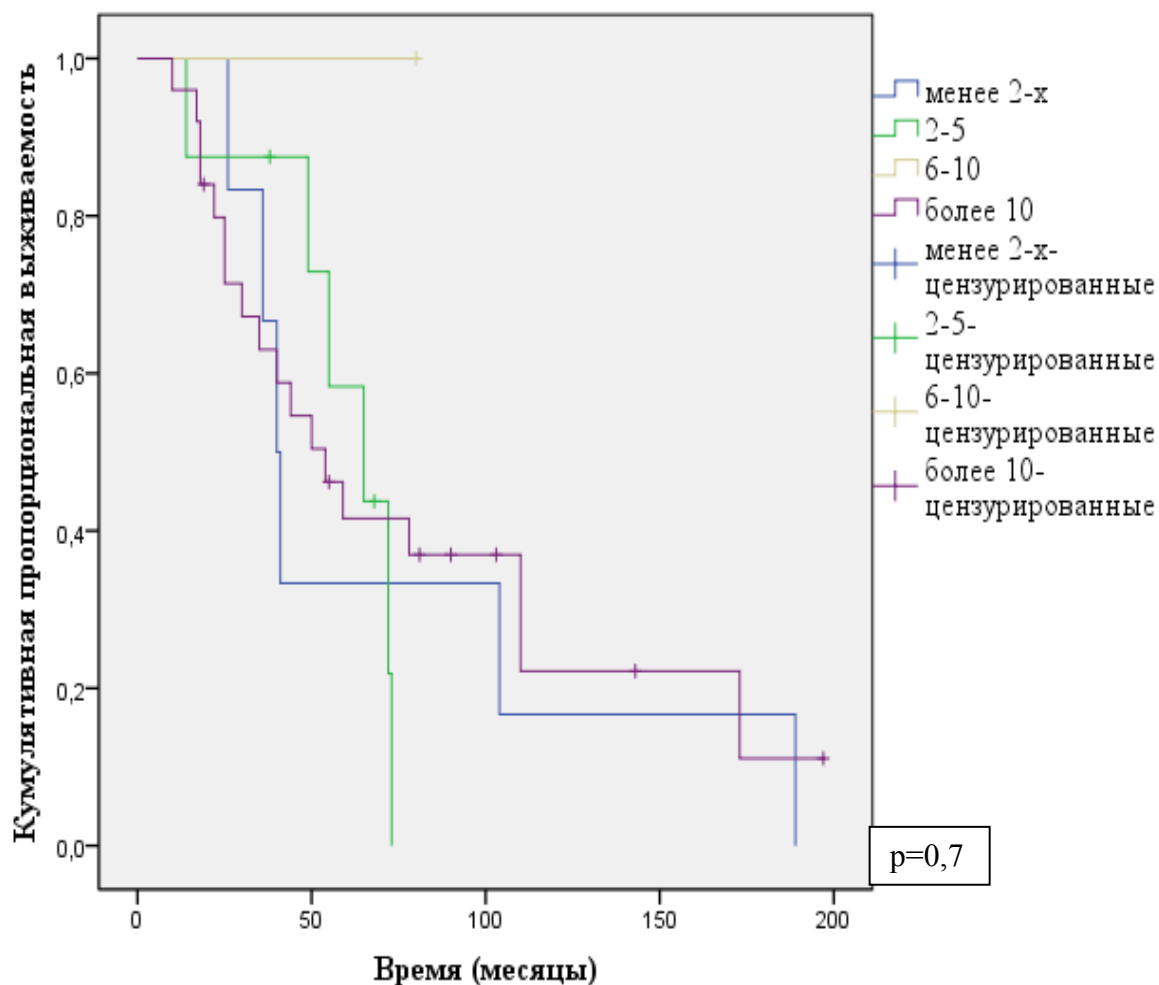


Рисунок 3.42 Общая выживаемость больных ПМ в зависимости от митотической активности на 3 мм²

Для полной оценки воздействия независимых факторов на показатели выживаемости после лечения проведен 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 представлены в таблице 3.16.

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

3.5. Алгоритм диагностики ПМ

Разработанный алгоритм диагностики своевременного выявления ПМ должен быть основан на анамнестических данных, клиническом проявлении заболевания, результатах морфологического исследования измененного участка ногтевой фаланги пальца (рис. 3.43).

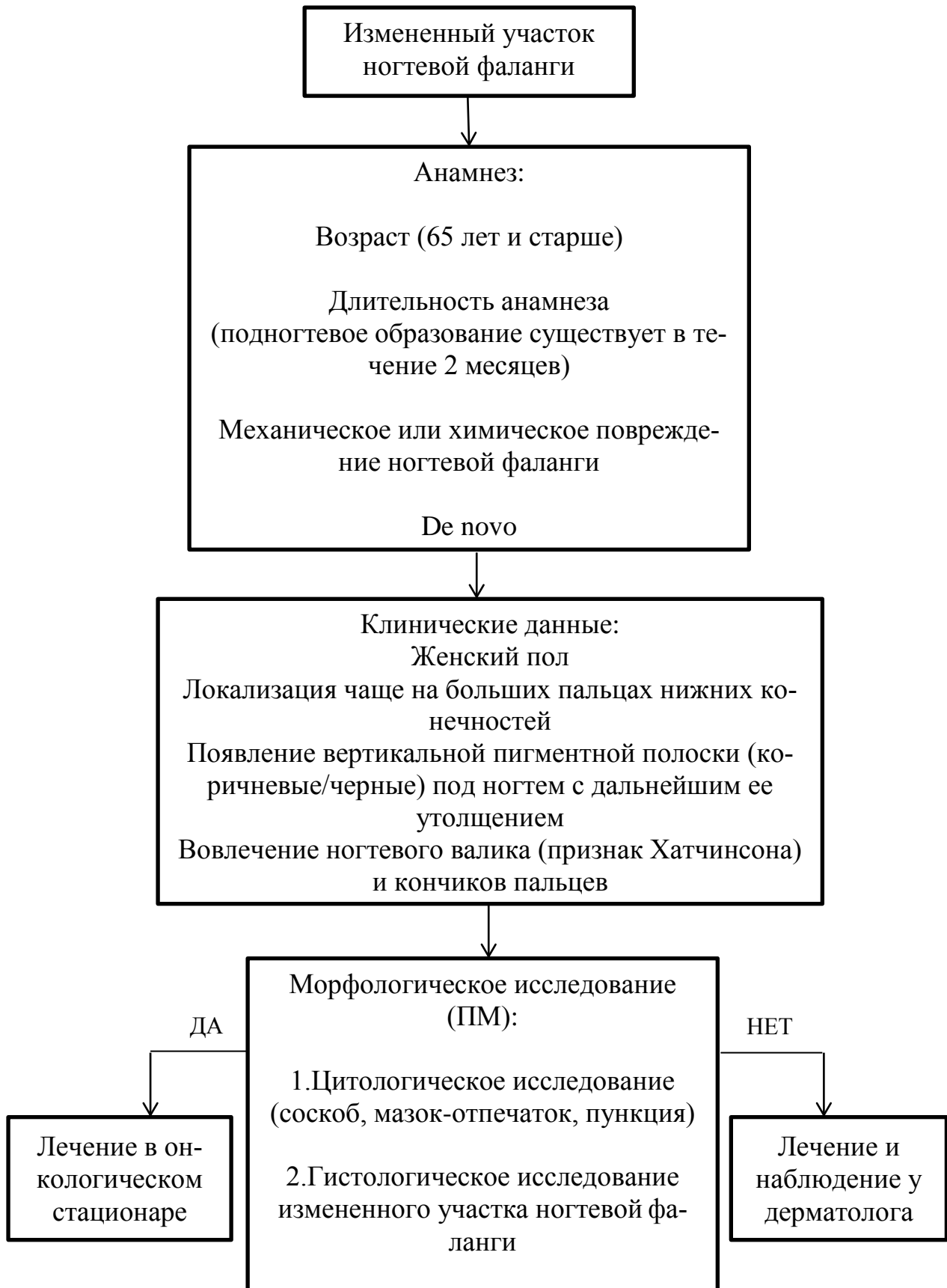


Рисунок 3.43. Алгоритм диагностики ПМ

Глава 4.

Обсуждение результатов исследования

ЗМК являются относительно редкими опухолями и составляют 2,5 – 10 % из всех новообразований кожи. Однако, разнообразие их локализации, клинико-морфологические и биологические особенности, агрессивность течения определяют необходимость морфологической диагностики. Одним из клинико-морфологических типов заболевания является акральнo-лентигинозная меланома (АЛМ), возникающая на коже ладоней, подошв, пальцев и ногтевого ложа. Однако эти локализации могут быть представлены и другими морфологическими типами меланом. Особое место в структуре АЛМ занимает подногтевая меланома.

ПМ – редко встречающееся заболевание, которое по данным доступной нам литературы практически не изучалось в России, а зарубежом ограниченным числом исследователей. К настоящему времени в доступной нам литературе не обнаружено ни одного рандомизированного исследования результатов хирургического или лекарственного лечения данной онкопатологии кожи. В основном, данные о ПМ были собраны благодаря ретроспективным исследованиям за последние несколько десятилетий, и рекомендации по лечению и диагностике были экстраполированы из результатов исследований различных болезней ногтя и ногтевого ложа.

В настоящем исследовании проанализирована база данных НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, включающая информацию о 2500 больных ЗМК, проходивших лечение в период с 1991 по 2015 гг. Исследован архивный материал лаборатории патологической анатомии НИИО.

В соответствии с целью и для решения поставленных задач в данное исследование и анализ включены все 40 (1,6%) больных радикально прооперированных с морфологически подтвержденным диагнозом «подногтевая меланома».

По данным литературного обзора только от 1 до 3% в структуре ЗМК приходится на ПМ [52, 68, 73], что коррелирует с удельным весом ПМ полученной в работе.

В нашем исследовании распределение больных ПМ по полу и возрасту оказалось сходным с данными других авторов [52, 91]. Так соотношение между мужчинами и женщинами составило 3 : 1. Средний возраст пациентов был $66 \pm 1,6$ лет, среди женщин этот показатель равнялся 67 ± 1 лет, у мужчин – 64 ± 3 лет, то есть возрастных различий по признаку пола не было выявлено ($p > 0,05$). По этнической принадлежности больные (100%) относились к европеоидной расе.

Сроки от появления первых симптомов заболевания до первичного обращения к врачу у большинства пациентов (30%) составляли от 1 года до 3 лет. Поставленные диагнозы при первичном обращении к врачу были разные. Только у 3 (7,5%) пациентов, обратившихся к онкологам, поставлен был диагноз подногтевой меланомы, у остальных ошибочно – грибковое поражение ногтей и воспалительное поражение ногтевой фаланги, 9 (22,5%) и 12 (30%), соответственно. Изучено влияние на выживаемость такого признака, как длительность анамнеза, т.е. промежутка времени от появления первых симптомов до обращения к онкологу. Установлено, что результаты 5-летней выживаемости у больных с длительностью анамнеза до 12 мес. составила 44%, а более 12 мес. – 46 % (рис.3.27), при этом медиана жизни была 50 ± 8 мес. и 59 ± 16 мес., соответственно, ($p = 0,9$). Все это характеризуется трудностью диагностики и схожестью с другими заболеваниями на начальных этапах развития ПМ, поздним обращением к онкологу, агрессивным течением ПМ [95, 97].

Чрезмерная инсоляция считается одним из основных факторов риска заболевания ЗМК [12, 31, 37, 65]. Однако выявленные факторы риска были следующими: 6 (15%) – большое количество диспластических невусов, 2 (5%) – светлый фототип кожи, 2 (5%) – рыжеволосые, 1 (2,5%) – наличие веснушек. Ни у одного из пациентов не была отмечена усиленная инсоляция. Как и в работах ряда ученых, в нашем исследовании отмечается механиче-

ская травма ногтевой фаланги (12 или 30%) у пациентов в анамнезе, а у 3 (7,5%) – воздействие химических веществ на ноготь [18, 67].

У 6 (15%) пациентов имелось нерадикальное удаление лазером или скальпелем ПМ, что могло привести к прогрессированию основного процесса. Примечательно, что фоном для развития первичной опухоли по данным анамнеза являлось наличие врожденного или приобретенного невуса только у 8 (20%) больных, в остальных 32 (80 %) случаях ПМ появилась *de novo*, без какого-либо фона. Наиболее частыми симптомами заболевания (характеризующие местное агрессивное течение заболевания) при обращении к онкологу были рост, кровоточивость, увеличение в размерах подногтевого образования с вовлечением ногтевого валика (признак Хатчинсона), изъязвление опухоли. Сочетание данных симптомов отметили 25 (62,5%) больных.

Для диагностики опухоли использована морфологическая верификация процесса у 40 (100%) больных, в двух (5%) случаях ПМ биопсия не выполнялась по причине имевшегося уже на момент осмотра онкологом подтвержденного диагноза. По виду выполненной биопсии преобладал отпечаток с поверхности подногтевого образования (45%). Отмечается во всех случаях информативность морфологической диагностики (100%), что говорит о значимости морфологического метода в диагностике ПМ.

ПМ у большинства больных располагалась на пальцах нижней конечности – 29 (75,5%), на верхней конечности – у 11 (24,5%). 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%). Из анализа поражения пальцев конечностей опухолью получено преобладание ПМ на нижней конечности левой стопы и на верхней конечности правой кисти, 17 (42,5%) и 7 (17,5%), значительно реже поражались пальцы правой стопы и левой кисти. В структуре поражения пальцев стоп и кистей преобладают большие пальцы, 21 (52,5%) и 8 (20,0%), соответственно. При изучении результатов хирургического лече-

ния в зависимости от пораженной конечности и поражения пальцев не было выявлено достоверного влияния этих факторов на 5 – летнюю выживаемость.

При проведении на догоспитальном этапе клиничко-лучевых методов обследования у 10 (25%) больных обнаружены данные за метастазы в регионарные лимфоузлы, причем у двух пациентов ко всему прочему имелись сателлиты в межпальцевом промежутке, а у 1 – отдаленные метастазы в легких. В своих работах Nguen J. и Moehrle M. так же отметили у четверти пациентов данные за метастазы при первичном обращении [68, 73]. Наличие синхронных с ПМ регионарных метастазов до хирургического лечения традиционно считается одним из основных прогностических признаков для ЗМК, влияющих на отдаленные результаты. Анализ 5-летней выживаемости больных ПМ с метастатическим поражением лимфоколлектора не показал достоверно худшие результаты лечения, чем у больных прооперированных без метастазов, 41% (медиана 44±15 мес.) и 48% (медиана 55±14 мес.), соответственно (p=0,4).

На основании проанализированной клинической и патологоанатомической документации коррекция стадийности опухолевого процесса у всех больных, включенных в исследование, была произведена в соответствии с седьмым пересмотром Международной TNM классификации злокачественных опухолей. В связи с этим удельный вес больных II и III стадии составил 55 % (N=22) и 22,5 % (N=9), соответственно, тогда как удельный вес больных I стадии равнялся 20 % (N=8) и IV стадии – 2,5 % (N=1). Основная доля пациентов выявлена на II стадии заболевания. Показатель 5-летней выживаемости больных на I и II стадиях достигал 44% (медиана 54±16 мес. и 50±8 мес., соответственно), на III – 58 % (медиана 65±8 мес.). Пациент на IV стадии не пережил 5 лет. Достоверность влияния стадии на этот показатель не установлена (p=0,4), как это было в работах Cohen T. и Heaton K. [32, 43].

Всем 40 (100 %) 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%). Плоскостная резекция плюсны была выполнена у 2 (5%) больных в связи с наличием сателлитов в межпальцевом промежутке. 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 ($p=0,4$). У больных при ампутации на уровне средней трети средней фаланги показатель 5-летней выживаемости составил 62%, на уровне средней трети проксимальной – 39%, медиана жизни была 78 ± 41 мес. и 54 ± 7 мес., соответственно, но достоверность различий не достигнута ($p=0,8$). Этот факт дает нам основания рекомендовать 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.

Сходные данные публикуют группы по исследованию меланомы Mayo Clinic Cancer Center (США, 2013) и Center for Dermatocology Tubingen (Германия, 2003), по мнению которых, частичные резекции ногтевой фаланги с реконструктивно-пластическим компонентом свободным кожным лоскутом возможны, но показания к ним значительно суживаются проращением опухоли в кость фаланги. Поэтому ампутация пальца на уровне средней трети средней фаланги считается самой оптимальной при ПМ [68, 73].

Экзартикуляция на уровне проксимальной и средней фаланг показала выживаемость 58% (медиана 104 ± 51 мес.) больных, но для статистически достоверного анализа влияния на выживаемость их было малочисленно.

У большинства 24 (60%) пациентов после хирургического лечения выявлено прогрессирование заболевания. Метастазы в регионарные лимфатические узлы выявлены у 14 (35%) больных, из них по одному (2,5%) с местным рецидивом и отдаленным метастазом, соответственно. Транспортные метастазы опухоли отмечались и в коже и в подкожно-жировой клетчатке в 2 случаях, множественные в коже, единичный в подкожно-жировой клетчатке по 1 случаю, соответственно. По локализации отдаленные метастазы ПМ распределились в следующем порядке: в легких – 3 (1 случай выявлен еще при первичном лечении), в головном мозге – 2, в контрлатеральных лимфатических узлах – 1 случай. По влиянию на отдаленные результаты при многофакторном анализе прогрессирование заболевания было одним из самых значимых ($p=0,03$).

Комбинированное лечение после операции по поводу прогрессирования ПМ было следующим: низкодозная иммунотерапия интерферном у 4 (30,8%) больных, монокимотерапия дакарбазином – 7 (53,8%), вакциноterapia – 1 (7,7%) и иммунотерапия иппилимумабом – 1 (7,7%). Из 40 (100%) человек, перенесших операции по поводу ПМ, к настоящему времени живы 10 (25%). Большинство пациентов погибли от прогрессирования основного заболевания – 19 (47,5%). По данным литературы на поздних стадиях заболевания радикальная операция не улучшает существенно показатели общей и безрецидивной заболеваемости [18, 74]. Прогноз главным образом зависит от ранней диагностики, а так же от радикальности хирургического лечения и своевременности лекарственной терапии. Очевидно, нуждаются в разработке комплексные методы лечения больных ПМ [47, 104].

В нашем исследовании были изучены морфологические особенности ПМ. При гистологическом исследовании всех 40 удаленных операционных препаратов установлено, что ПМ представлена всеми гистологическими типами – в 27 (67,5%) акрально-лентигозная меланома, узловая меланома в 7 (17,5%), лентиго-меланома в 4 (10%), поверхностно-распространяющейся меланома в 2 (5%) случаях. Это подтверждается рядом авторов [19, 48, 61].

При анализе результатов лечения в зависимости от гистологического типа опухоли, было установлено, что худшая выживаемость наблюдалась у больных акральнo-лентигонозной и узловой меланомой (38% и 42%, соответственно), но данные различия были не достоверны ($p=0,3$).

По нашим данным ПМ имела IV уровень инвазии по Кларку у 23 (57,5%) пациентов, V – у 10 (25%), III – у 6 (15%), II – у 1 (2,5%), I уровень инвазии не встретился. Ряд исследователей в своих работах отмечают отсутствие прогностической значимости индекса Кларка на отдаленные результаты лечения больных ПМ [21, 53]. Однако в нашем исследовании анализ показал достоверное влияние этого фактора на 5-летнюю выживаемость больных ПМ. При III уровне по Кларку она равнялась 58%, IV – 54%, V – 30% , медиана жизни была 110 ± 1 мес., 65 ± 15 мес. и 25 ± 17 мес., соответственно ($p=0,03$).

В свою же очередь по данным ряда авторов научных статей один из основных прогностических признаков, влияющим на отдаленные результаты лечения ПМ является толщина опухоли по Бреслоу [18, 32, 43, 53, 74]. В нашем исследовании этот фактор чаще всего встречался в интервале более 4,1 мм (22 или 55%), средняя толщина ПМ составила $5,5\pm 0,6$ мм (минимальные и максимальные значения равняются 0.2 и 17 мм, соответственно). При изучении результатов хирургического лечения ПМ в зависимости от толщины опухоли по Бреслоу не было выявлено достоверного влияния этого прогностического признака. ($p=0,3$). Даже распределение пациентов на две группы по толщине Бреслоу до 4.0 мм и более 4.1 мм, так же не показало зависимость 5-летней выживаемости от этого фактора ($p=0,3$).

При иммуногистохимическом исследовании все опухоли экспрессировали S - 100. В большинстве исследованных случаев выявлялось окрашивание Melan-A (85,7%). Была выявлена выраженная экспрессия HMB-45, Ki 67, Tyrosinase во всех исследованных опухолях. Результаты нашего анализа продемонстрировали экспрессию C-kit в 25,7% во всех исследованных случаях. Среди ПМ было выявлено по 3,2 % BRAF и ALK позитивных случаев. В свою очередь экспрессии PD-1 и PD-L1 во всех исследованных опухолях от-

существовала. На сегодняшний день существует лишь небольшое число исследований по изучению молекулярно-генетических особенностей ПМ. Главным препятствием для проведения информативных исследований является относительная редкость этой разновидности меланом. Приблизительно у 40 % пациентов ПМ выявляется мутация в гене C-kit, а мутация BRAF имеет низкую частоту – в большинстве исследований она находится в диапазоне от 0 до 15-17%. [33, 107, 108], в отличие от меланом других локализаций, где на последнюю мутацию приходится 40 % случаев [17]. В данном исследовании генетический анализ ПМ проводился в 3 случаях на наличие мутаций в генах BRAF, C-kit, NRAS. Только в одной опухоли выявлена мутация C-kit, коррелировавшая с экспрессией маркера C-kit, в остальных случаях мутации не выявлены. Учитывая данные рандомизированных исследований по изучению BRAF-ингибиторов и утвержденные рекомендациям по терапии метастатической меланомы, BRAF-ингибиторы вызывают объективный ответ у более половины больных метастатической меланомой с мутацией BRAF V600 [10], при ПМ возможный успех может иметь и применение C-kit ингибиторов. Это открывает определённые терапевтические перспективы, т.к. специфический ингибитор КИТ, иматиниб, за последние годы стал одним из самых доступных таргетных препаратов [35, 108].

Результаты 5-летней общей выживаемости больных ПМ безотносительно стадии заболевания составили 47 %, а 10-летний рубеж пережили только 20 % больных. Медиана ОВ составила $55 \pm 9,4$ месяцев. Показатель 5-летней опухоль-специфической выживаемости был определен ввиду того, что в исследование вошли пациенты пожилого возраста (ПМ более характерна для пациентов старше 66 лет), у которых при длительном сроке наблюдения летальный исход мог наступить в результате прогрессирования ПМ, а вследствие сопутствующих заболеваний. Безотносительно стадии он составил 37 %, а 10-летний рубеж пережили только 18 % больных. Медиана ОСВ составила $50 \pm 6,6$ месяцев. Это подтверждает тот факт, что ПМ обладает агрессивным течением, и большинство пациентов погибают от прогрессиру-

вания основного заболевания. Показатель 5-летней безрецидивной выживаемости больных ПМ безотносительно стадии был весьма низким и составил 40 %. Медиана БВ составила $50 \pm 8,1$ месяцев.

При изучении отдаленных результатов лечения ПМ проведен сравнительный анализ с группой из 405 больных меланомой кожи верхних и нижних конечностей. В группе сравнения показатель 5-летней общей выживаемости безотносительно стадии достигал 70%, при ПМ равнялся 47% ($p=0,0001$), а показатель 5-летней безрецидивной выживаемости безотносительно стадии составил 59% (при ПМ – 40%, $p=0,03$). Эти данные доказывают значимость агрессивных биологических особенностей опухоли и плохой прогноз у больных ПМ.

При оценке показателей 5-летней выживаемости безотносительно стадии не отмечено статистически значимых различий в группах больных ПМ с одной стороны и остальных акральными локализациями меланомы с другой. В группе сравнения результаты 5-летней общей выживаемости достигали 56 %, при ПМ равнялись 47 % ($p=0,1$), а показатель 5-летней безрецидивной выживаемости безотносительно стадии составил 30% (при ПМ – 40%, $p=0,1$).

При проведении однофакторного анализа получены данные о статистической значимости для отдаленных результатов хирургического лечения следующих независимых факторов: возраст ($p=0,04$), уровень инвазии опухоли по Кларку ($p=0,03$), изъязвление эпителия ($p=0,03$) и прорастание опухоли в кость фаланги ($p=0,04$).

При многофакторном анализе по влиянию на отдаленные результаты лечения к уже определенным при однофакторном, выявлен неблагоприятный прогностический фактор – прогрессирование заболевания ($p=0,03$).

Оптимальный алгоритм своевременной диагностики ПМ должен включать приведенные выше анамнестические данные, клиническую картину развития заболевания, морфологическое исследование на догоспитальном этапе.

Таким образом, обобщая данные собственного исследования, мы пришли к заключению о том, что при возможности хирургическое лечение ПМ должно

быть, прежде всего «функциональным» для пациента с учетом прогрессирующего опухолевого процесса. Биологическая агрессивность и клинικο-морфологические особенности опухоли находят свое отражение, как в потенциале регионарного метастазирования, так и в прогнозе.

Результаты, полученные в настоящем исследовании, и изложенные в предыдущих главах предоставили возможность осветить ряд важных вопросов, касающихся особенностей хирургического лечения ПМ. Количественная оценка широкого спектра факторов прогноза позволяет, на наш взгляд оптимизировать и индивидуализировать понимание и подход к хирургической тактике больных ПМ, а также расширить возможности более точного предсказания отдалённых результатов лечения.

Важнейшими факторами прогноза при хирургическом лечении ПМ являются: возраст, уровень инвазии опухоли по Кларку, изъязвление эпителия, поражение опухолью кости фаланги, любое прогрессирование заболевания.

Выводы

1) Удельный вес оперированных больных ПМ за период с 1991 по 2015 г. составил 1,6% (40 из 2500 больных). Наиболее важными клинικο-морфологическими особенностями, характеризующими ПМ, являются значительная длительность анамнеза (у большинства пациентов от 1 до 3 лет), появление опухоли de novo (80%), патогномоничный признак Хатчинсона (32,5%), локализация новообразования преимущественно на пальцах нижних конечностей (75,5%), преимущественное поражение ногтевой фаланги больших пальцев (72,5%), преобладание акральнo-лентигинозного типа (67,5%) и беспигментных форм (42,5%) опухоли, IV уровень инвазии по Кларку (57,5%) и средняя толщина опухоли по Бреслоу 5,5 мм.

2) Основными факторами прогноза заболевания являются возраст пациентов, уровень инвазии опухоли по Кларку, изъязвление эпителия, поражение опухолью кости фаланги, любое прогрессирование заболевания.

3) Алгоритм своевременной диагностики должен быть основан на комплексной оценке анамнестических, клинических данных и на результатах морфологического исследования.

4) Общий показатель 5-летней выживаемости после хирургического лечения больных ПМ составил 47%, 10-летней выживаемости – 20%. Показатель 5-летней опухоль-специфической выживаемости больных ПМ безотносительно стадии составил 37%, при этом 10-летний рубеж пережили 18% больных. Показатель 5-летней безрецидивной выживаемости больных ПМ безотносительно стадии составил 40%.

5) Сравнительный анализ результатов 5-летней выживаемости пациентов при выполнении ампутации на уровне средней трети средней фаланги пальца или при выполнении экзартикуляции всего пальца в плюсне-(пястно) фаланговом суставе статистически достоверные различия не показал (52% (медиана 72±20 мес.) против 29% (медиана 41±4 мес.), $p=0,4$). Этот факт дает нам основания рекомендовать ампутацию на уровне средней трети сред-

ней фаланги пальца как операцию выбора при ПМ. Выполнение этой операции максимизирует функциональную способность конечности и улучшает тем самым качество жизни пациента.

б) У больных ПМ имеет место худший прогноз заболевания по сравнению с больными меланомой кожи верхних и нижних конечностей ($p=0,0001$).

Практические рекомендации

- 1) Операцией выбора при локализованной ПМ является ампутации на уровне средней трети средней фаланги пальца. 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) Первичные опухоли, соответствующие по своим характеристикам ПМ, обладают высокой биологической агрессивностью, которая проявляется в прогрессировании заболевания. Это определяет более тщательное и углубленное наблюдение пациентов (рис.3.44).

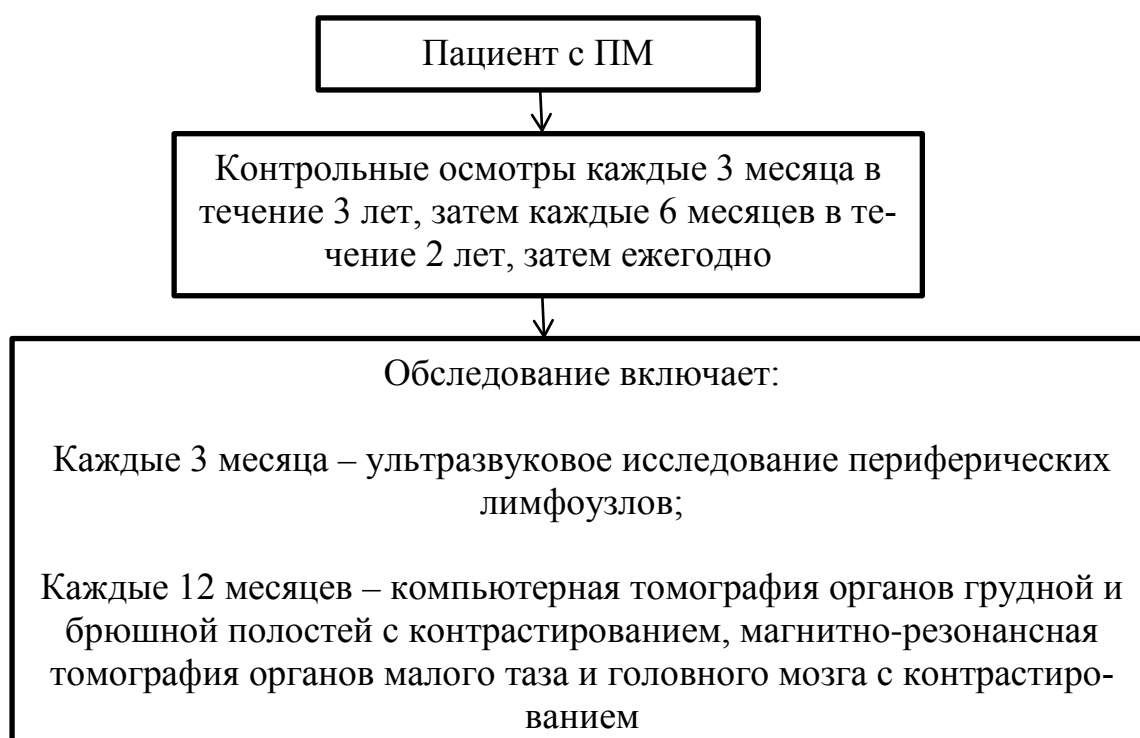


Рисунок 3.44. Рекомендованный мониторинг больных ПМ после операции

Список литературы

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2007 г // Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина. – 2009. – Т. 20, № 3. – 158 с.
2. Демидов Л.В., Харатишвили Т.К., Периханян Ф.К. Акральная меланома кожи. Эпидемиология, клиника, диагностика, лечение, прогноз // Вестник РОНЦ имени Н.Н. Блохина РАМН. – 2003. – Т14. № 2/1. – С. 72 – 75.
3. Борисова Т.Н., Кудрявцева Г.Т. Акральная меланома кожи. Клинико-диагностические особенности и результаты лечения // Вестник дерматологии и венерологии. – 2006. – № 1. – С.43 – 45.
4. Егоров М.В., Васин В.А., Конкина Е.А. Клинико-морфологическая характеристика акральных меланом // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2001. – Т.6. № 3/4. – 81 с.
5. Кудрявцева Г.Т., Борисова Т.Н., Неборак Ю.Т. и соавт. Клинико-диагностические особенности акральной меланомы кожи и результаты комплексного лечения // Российский онкологический журнал. – 2006. – № 1. – С. 14 – 17.
6. Романова О.А., Франк Г.А., Демидов В.П. и др. Диагностика и лечение ранних меланом кожи // Рос. онкол. журнал. – 1997. – № 3. – С. 37 – 40.
7. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность) // М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России. – 2013. – 289 с.
8. Юнкеров В.И. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований. Лекции для адъюнктов и аспирантов. – СПб.:ВмедА. – 2005. – 266 с.
9. Amin B., Nehal K.S., Jungbluth A.A. et al. Histologic distinction between subungual lentigo and melanoma // Am J Surg Pathol. – 2008. – Vol. 32 – P.835 – 843.

10. Argenyi Z.B., Cain C., Bromley C., et al. S-100 protein-negative malignant melanoma: fact or fiction? A light-microscopic and immunohistochemical study // *Am. J. Dermatopathol.* – 1994. – Vol. 16. – P. 233 – 240.
11. Balch C.M., Gershenwald J.E., Soong S.J., et al. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol.27. – P. 6199 – 6206.
12. Balch C.M., Soong S.J., Gershenwald J.E. et al. Prognostic factors analysis of 17,600 melanoma patients: validation of the American Joint Committee on Cancer melanoma staging system // *Journal of Clinical Oncology.* – 2001. – Vol. 19. – №. 16. – P. 3622 – 3634.
13. Balch C.M., Soong S.J., Smith T., et al. Long-Term Results of a Prospective Surgical Trial Comparing 2 cm vs. 4 cm Excision margins for 740 Patients with 1 - 4 mm Melanomas // *An. Surg. Onc.* – 2001. – Vol. 8. – P. 101 – 108.
14. Banfield C.C., Dawber R.P., Walker N.P., et al. Mohs micrographic surgery for the treatment of in situ nail apparatus melanoma: a case report // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 1999. – Vol. 40. – P. 98 – 99.
15. Baran R., Kechijian P. Hutchinson's Sign: A Reap-praisal // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 1996. – Vol. 34. – P. 87 – 90.
16. Barnhill R.L., Piepkorn M., Busam K.J. Pathology of Melanocytic Nevi and Melanoma – Springer Science & Business Media. – 2014. – P. 530.
17. Bastian B.C., Kashani-Sabet M., Hamm H., et al. Gene amplifications characterize acral melanoma and permit the detection of occult tumor cells in the surrounding skin // *Cancer Res.* – 2000. – Vol. 60. – P. 1968 – 1973.
18. Bello D.M., Chou J.F., Panageas K.S., et al. Prognosis of acral melanoma: A series of 281 patients // *Ann. Surg. Oncol.* – 2013. – Vol.20. – P. 3618 – 3625.
19. Blessing K., Kernohan N.M., Park K.G. Subungual malignant melanoma: clinicopathological features of 100 cases // *Histopathology.* – 1991. – Vol.19. – P. 425 – 429.

20. Bollag G., Hirth P., Tsai J. et al. Clinical efficacy of a RAF inhibitor needs broad target blockade in BRAF- mutant melanoma // *Nature*. – 2010. – Vol. 467. – P. 596 – 599.
21. Bono A., Mauichi A. Clinical and dermatoscopic diagnosis of early amelanotic melanoma // *Melanoma Res*. – 2001. – Vol. 11. – P. 491 – 494.
22. Boyer A. Fungus hematode du petit doigt // *Gaz. Med. Paris*. – 1834. – P. 212.
23. Bradford P.T., Goldstein A.M., McMaster M.L., et al. Acral lentiginous melanoma: Incidence and survival patterns in the United States, 1986 – 2005 // *Arch. Dermatol*. – 2009. – Vol. 145. – P. 427 – 434.
24. Braun R.P., Baran R., Le Gal F.A. et al. Diagnosis and management of nail pigmentations // *J Am Acad Dermatol*. – 2007. – Vol. 56. – P. 835 – 847.
25. Briggs J.C. Subungual malignant melanoma: a review article // *Br. J. Plast. Surg*. – 1985. – Vol. 38. – P. 174–176.
26. Carvajal R.D., Antonescu C.R., Wolchok Jedd D., et al. KIT as a therapeutic target in metastatic melanoma // *JAMA*. – 2011. – Vol. 305. – P. 2327 – 2334.
27. Cassileth B.R., Temoshok L., Frederick B.E., et al. Patient and physician delay in melanoma diagnosis // *J. Am. Acad. Dermatol*. – 1988. – Vol. 18. – P. 591 – 598.
28. Chamberlain A. Ng J. Cutaneous melanoma – Atypical variants and presentations.// *Aust Fam Physician*. – 2009. – Vol. 38. – № 7. – P. 476 – 482.
29. Clark W.H., From L., Bernardino E.A., et al. The histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanomas of the skin // *Cancer Res*. – 1976. – Vol. 29. – P. 705 – 727.
30. Clemente C. A., Bettio D., Venci A. et al. A fluorescence in situ hybridization (FISH) procedure to assist in differentiating benign from malignant melanocytic lesions // *Pathologica*. – 2009. – Vol. 101. – №. 5. – P. 169 – 174.
31. Cochran A.J., Elashoff D., Morton D.L. Individualized prognosis for mela-

- noma patients // *Human pathology*. – 2000. – Vol. 31. – №. 3. – P. 327 – 331.
32. Cohen T., Busam K.J., Patel A., et al. Subungual melanoma: management considerations // *Am. J. Surg.* – 2008. – Vol. 195. – P. 240 – 248.
33. Curtin J.A., Busam K., Pinkel D. et al. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24. – P. 4340 – 4346.
34. Dasgupta T., Brasfield R. Subungual melanoma: 25-year review of cases // *Ann. Surg.* – 1965. – Vol. 161. – P. 545 – 552.
35. Dai J, Kong Y, Si L, et al. Large-scale analysis of *pdgfra* mutations in melanomas and evaluation of their sensitivity to tyrosine kinase inhibitors imatinib and crenolanib // *Clin. Cancer Res.* – 2013. – Vol.19. – P. 6935 – 6942.
36. De Vries E., Coebergh J.W. Melanoma incidence has risen in Europe // *BMJ*. – 2005. – Vol. 331. – P. 698.
37. Egberts F., Momkvist A., Egberts J.H. et al. Clinicopathologic prognostic markers of survival: an analysis of 259 patients with malignant melanoma \geq 1 mm // *Tumor Biology*. – 2010. – Vol. 31. – №. 1. – P. 8 – 15.
38. Fernandez-Flores A. Prognostic factors for melanoma progression and metastasis: from hematoxylin-eosin to genetics // *Romanian Journal of Morphology and Embryology*. – 2012. – Vol. 53. – №. 3. – P. 449 – 459.
39. Finley R. K. 3rd, Driscoll D. L., Blumenson L. E. Subungual melanoma: An Eighteen-Year Review // *Surgery*. – 1994. – Vol. 116. – P. 96 – 100.
40. Franke W., Neumann N.J., Ruziska T., et al. Plantar malignant melanoma - a challenge for early recognition // *Melanoma Res.* – 2000. – Vol. 10. – P. 571 – 576.
41. Gown A.M., Yaziji H. Immunohistochemical markers of melanocytic tumors // *International journal of surgical pathology* – 2003. – Vol. 11 – №.1. – P. 11 – 15.
42. Hamza, S. Prognostic parameters of malignant melanoma // *Diagnostic Histopathology*. – 2010. – Vol. 16. – №. 7. – P. 330 – 336.

43. Heaton K. M., El-Naggar A., Ensign L. G. et al. Surgical Management and Prognostic Factors in patients with subungual melanoma // *An. Surg.* – 1994. – Vol. 219. – P. 197 – 204.
44. Hudson D.A., Krige J.E., Strover R.M., et al. Subungual melanoma of the hand // *Hand Surg.* – 1990. – Vol. 15. – P. 288 – 290.
45. Hutchinson J. Melanosis often not black: melanotic whitlow // *Br. Med.* – 1886. – Vol. 1. – P. 491 – 494.
46. Jaimes N., Braun R.P., Thomas L. Clinical and dermoscopic characteristics of amelanotic melanomas that are not of the nodular subtype // *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* – 2012. – Vol.26. – P. 591 – 596.
47. Johnson D.B., Peng C., Abramson R.G. et al. Clinical Activity of Ipilimumab in Acral Melanoma: A Retrospective Review // *Oncologist.* – 2015. – Vol. 20. – P. 648 – 652.
48. Kato T., Kumasaka N., Suetake T., et al. Clinicopathological study of acral melanoma in situ in 44 Japanese patients // *Dermatology.* – 1996. – Vol. 193. – P. 192 – 197.
49. Kim Y.C., Lee M.G., Choe S.W. et al. Acral lentiginous melanoma: an immunohistochemical study of 20 cases // *Int. J. Dermatol.* – 2003. – Vol. 42. – P. 123 – 129.
50. Kovich O.I., Soldano A.C. Clinical pathologic correlations for diagnosis and treatment of nail disorders // *Dermatol. Ther.* – 2007. – Vol. 20. – P. 11 – 16.
51. Krige J.E., Isaacs S., Hudson D.A., et al. Delay in the diagnosis of cutaneous malignant melanoma. A prospective study in 250 patients // *Cancer.* – 1991. – Vol. 68. – P. 2064 – 2068.
52. Kuchelmeister C., Schaumburg-Lever G., Garbe C. Acral cutaneous melanoma in caucasians: clinical features, histopathology and prognosis in 112 patients // *J. Dermatol.* – 2000. – Vol. 143. – P. 275 – 280.
53. Kwon I.H., Lee J.H., Cho K.H. Acral lentiginous melanoma in situ: a study of nine cases // *Am. J. Dermatopathol.* – 2004. – Vol.2. – P. 285 – 289.

54. Lee J.H., Choi J.W, Kim Y.S. Frequencies of BRAF and NRAS mutations are different in histological types and sites of origin of cutaneous melanoma: a meta-analysis melanoma // *British Journal of Dermatology*. – 2011. – Vol. 164. – №. 4. – P. 776 – 784.
55. Levit E.K., Kagen M.H., Scher R.K., et al. The ABC rule for clinical detection of subungual melanoma // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2000. – Vol. 42. – P. 269 –274.
56. Lewis M.G., Kiryabwire J.W. Aspects of behavior and natural history of malignant melanoma in Uganda // *Cancer*. – 1968. – Vol. 21. – P. 876 – 887.
57. Lipoff J.B., Scope A., Busam K.J., et al. Melanonychia following Mohs surgery for recurrent squamous cell carcinoma in situ of the nail bed // *J. Cutan. Med. Surg.* – 2008. – Vol. 12. – P. 194 – 197.
58. Losina E., Walensky R.P., Geller A. et al. Visual Screening for Malignant Melanoma. A Cost-effectiveness Analysis // *Arch. Dermatol.* – 2007. – Vol. 143. – P. 21 – 28.
59. Maldonado J.L., Fridlyand J., Patel H., et al. Determinants of BRAF mutations in primary melanomas // *J. Natl. Cancer. Inst.* – 2003. – Vol. 95. – P. 1878 – 1890.
60. Mann G.J., Pupo G.M., Campain E. et al. BRAF mutation, NRAS mutation, and the absence of an immune-related expressed gene profile predict poor outcome in patients with stage III melanoma // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2013. – Vol. 133. – № 2. – P. 509 – 517.
61. Massi G., LeBoit P. *Histological diagnosis of nevi and melanoma* – Springer Science & Business Media. – 2014. – P. 752.
62. Matrai Z., Plotar V., Liskay G. et al. Recurrent acral lentiginous melanoma successfully treated with Mohs' micrographic surgery. Case report and review of the literature // *Orv. Hetil.* – 2009. – Vol. 150. – P. 1071 – 1082.

63. Merabishvili V.M. Malignant Melanoma-up-to-date tendencies (the morbidity, the mortality, the diagnostics) // *Oncological issues.* – 2006. – Vol. 3. – P. 275 – 287.
64. Metzger S., Ellwanger U., Stroebel W. et al. Extent and consequences of physician delay in the diagnosis of acral melanoma // *Melanoma Res.* – 1998. – Vol. 8. – P. 181– 186.
65. Miller A.J., Mihm M.C. Melanoma // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 355. – P. 51 – 65.
66. Miranda B.H., Haughton D.N., Fahmy F.S. Subungual melanoma: an important tip // *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* – 2012 – Vol. 65. – № 10. – P. 1422 – 1424.
67. Moehrle M., Hafner H.M. Is subungual melanoma related to trauma? // *Dermatology.* – 2002. – Vol. 204. – P. 259 – 261.
68. Moehrle M., Metzger S., Schippert W., et al. "Functional" surgery in subungual melanoma / *Dermatol. Surg.* – 2003. Vol.29. – P. 366 – 374.
69. Mohs F.E. Chemosurgery: a microscopically controlled surgery for skin cancer – past, present and future // *Dermatol. Surg. Oncol.* – 1978. – Vol. 4. – P. 41 – 54.
70. Mooi W., Krausz T. *Pathology of Melanocytic Disorders* 2ed.– CRC Press. – 2007. – P. 455.
71. Morton D. L., Thompson J. F., Cochran A. J., et al. Sentinel- Node Biopsy or Nodal Observation in Melanoma // *N. Engl. J. Med.* – 2006. – Vol. 355. – P. 1307 – 1317.
72. Nakamura S., Nishihara K., Hoshi K. Subungual amelanotic malignant melanoma // *J. Dermatol.* – 1985. – Vol. 12. – P. 530 – 533.
73. Nguyen J., Bakri K., Nguyen E. et al. Surgical management of subungual melanoma: mayo clinic experience of 124 cases // *Ann. Plast. Surg.* – 2013. – Vol. 71. – P. 346 – 354.

74. O'Leary J.A., Berend K.R., Johnson J.L., et al. Subungual melanoma. A review of 93 cases with identification of prognostic variables // *Clin. Orthop. Relat. Res.* – 2000. – Vol. 378. – P. 206 – 212.
75. Ohsie S.J., Sarantopoulos G.P., Cochran A.J. et al. Immunohistochemical characteristics of melanoma // *J Cutan Pathol.* – 2008. – Vol. 35 – P. 433 – 444.
76. Ordóñez, N.G. Value of melanocytic-associated immunohistochemical markers in the diagnosis of malignant melanoma: a review and update // *Human pathology.* – 2014. – Vol. 45. – №. 2. – P. 191 – 205.
77. Paladugu R.R., Winberg C.D., Yonemoto R.H. Acral lentiginous melanoma. A clinicopathologic study of 36 patients // *Cancer.* – 1983. – Vol. 52 – P. 161 – 168.
78. Park K.G., Blessing K. Surgical Aspects of Subungual Malignant Melanomas // *An. Surg.* – 1992. – Vol. 216. – P. 692 – 695.
79. Piepkorn M.W., Barnhill R.L. Prognostic Factors in Cutaneous Melanoma // *Pathology of Melanocytic Nevi and Melanoma.* – Springer Berlin Heidelberg. – 2014. – P. 569 – 602.
80. Pizzichetta M.A., Talamini R., Stanganelli I., et al. Amelanotic / hypomelanotic melanoma: clinical and dermoscopic features // *Br. J. Dermatol.* – 2004. – Vol.150. – P. 1117 – 1124.
81. Plaza J.A., Suster D., Perez-Montiel D. Expression of immunohistochemical markers in primary and metastatic malignant melanoma: a comparative study in 70 patients using a tissue microarray technique // *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology.* – 2007. – Vol. 15. – №. 4. – P. 421 – 425.
82. Rayatt S.S., Dancey A.L., Davison P.M. Thumb subungual melanoma: is amputation necessary? // *J Plast Reconstr Anesthet Surg.* – 2007. – Vol. 60 – P.635 – 638.
83. Reed R.J. Acral lentiginous melanoma. In: *New Concepts in Surgical Pathology of the Skin* // New York – 1976. – P. 89 – 90.

84. Rigby H.S., Briggs J.C. Subungual melanoma: a clinico-pathological study of 24 cases // *Br. J. Plast. Surg.* – 1992. – Vol. 45. – P. 275 – 278.
85. Riker A. I., Zea N., Trinh T. The Epidemiology, Prevention, and Detection of Melanoma // *The Ochsner Journal.* – 2010. – Vol. 10. – P. 56 – 65.
86. Rogers G.S., Kopf A.W., Rigel D.S. et al. Hazard rate analysis in malignant melanoma // *Arch. Dermatol.* – 1986. – Vol. 122. – P. 999 – 1002.
87. Rotunda A.M., Graham-Hicks S., Bennett R.G. Simultaneous subungual melanoma in situ of both thumbs // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2008. – Vol. 58. – P. 42 – 44.
88. Ruben B.S. Pigmented lesions of the nail unit: clinical and histopathologic features // *Semin. Cutan. Med. Surg.* – 2010. – Vol. 29. – P. 148 – 158.
89. Sauter E.R., Yeo U.C., von Stemm A., et al. Cyclin D1 is a candidate oncogene in cutaneous melanoma // *Cancer Res.* – 2002. – Vol. 62. – P. 3200 – 3206.
90. Scrivner D., Oxenhandler R.W., Lopez M., et al. Plantar lentiginous melanoma. A clinicopathologic study // *Cancer.* – 1987. – Vol.60. – P. 2502 – 2509.
91. Seiji M., Takematsu H., Hosokawa M., et al. Acral melanoma in Japan // *J. Invest. Dermatol.* – 1983. – Vol. 80. – P. 56 – 60.
92. Shin H.T, Jang K.T, Mun G.H. et al. Histopathological analysis of the progression pattern of subungual melanoma: late tendency of dermal invasion in the nail matrix area // *Modern pathology.* – 2014. – Vol.27. – №11. – P. 1461 – 1467.
93. Shukla V. K., Hughes L.E. Differential Diagnosis of Subungual Melanoma from a Surgical Point of View // *Br. J. Surg.* – 1989. – Vol. 76. – P. 1156 – 1160.
94. Soon S.L., Solomon A.R., Papadopoulos D., et al. Acral lentiginous melanoma mimicking benign disease: the Emory experience // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2003. – Vol. 48. – P. 183 – 188.

95. Sutherland C.M., Mather F.J., Muchmore J.H., et al. Acral lentiginous melanoma // *Am. J. Surg.* – 1993. – Vol. 166. – P. 64 – 67.
96. Takematsu H., Obata M., Tomita Y. et al. Subungual melanoma. A clinicopathologic study of 16 Japanese cases // *Cancer.* – 1985. – Vol. 55. – P. 2725 – 2731.
97. Tan K.B., Moncrieff M., Thompson J.F. et al. Subungual melanoma: a study of 124 cases highlighting features of early lesions, potential pitfalls in diagnosis, and guidelines for histologic reporting // *Am. J. Surg. Pathol.* – 2007. – Vol. 31. – P. 1902 – 1912.
98. Thomas J.M., Newton-Bishop J., A'Hern R. et al. Excision margins in high-risk malignant melanoma // *Engl. J. Med.* – 2004. – Vol. 350. – P. 757 – 766.
99. Thompson J.F., Scolyer R.A., Kefford R.F. Cutaneous melanoma in the era of molecular profiling // *The Lancet.* – 2009. – Vol.374. – № 968. – P. 362 – 365.
100. Tzen C.Y., Wu Y.H. Characterization of KIT mutation in melanoma // *Dermatologica Sinica.* – 2014. – Vol. 32. – №. 1. – P. 7 – 12.
101. Uren R. F. Sentinel lymph node biopsy in melanoma // *J. Nucl. Med.* – 2006. – Vol. 47, № 2. – P. 191 – 195.
102. Veronesi U., Cascinelli N., Adamus J., et al. Thin Stage I Primary Cutaneous Malignant Melanoma. Comparison of Excision with Margins of 1 or 3 cm // *N. Engl. J. Med.* – 1988. – Vol. 318. – P. 1159 – 1162.
103. Vojáčková N., Schmiedbergerová R., Hercogová J. Amelanotický a akrolentiginózní melanom // *Cesk-Slovenska Dermatol.* – 2008. – Vol. 83. – P. 77 – 80.
104. Weber J. Immunotherapy for Melanoma // *Current Opinion in Oncology.* – 2011. – Vol. 23. – P. 163 – 169.
105. Whiteman D.C., Pavan W.J., Bastian B.C. The melanomas: a synthesis of epidemiological, clinical, histopathological, genetic, and biological aspects, supporting distinct subtypes, causal pathways, and cells of origin //

- Pigment cell & melanoma research. – 2011. – Vol. 24. – №. 5. – P. 879 – 897.
106. Wu X.C., Eide M.J., King J., et al. Racial and ethnic variations in incidence and survival of cutaneous melanoma in the United States, 1999–2006 // J. Am. Acad. Dermatol. – 2011. – Vol.65. – P. 26 – 37.
107. Zebary A., Omholt K., Vassilaki I., et al. KIT, NRAS, BRAF and PTEN mutations in a sample of Swedish patients with acral lentiginous melanoma // J. Dermatol. – 2013. – Vol. 72. – P. 284 – 289.
108. Zhu M., Hodi F.S., Corless C.L. et al. Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin // J. Clin. Oncol. – 2013 – Vol. 31. – P. 3182 – 3190.
109. Zitelli J.A ., Brown .C, Hanusa B.H. Mohs micrographic surgery for the treatment of primary cutaneous melanoma J. Am. Acad. Dermatol. – 1997. – Vol. 37. – P. 236 – 245.