

М.Ю. Мяснянкин, В.В. Анисимов, Г.И. Гафтон, Ю.В. Семилетова, И.Г. Гафтон

Подногтевая меланома. Особенности клиники, диагностики, лечения

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Подногтевая меланома (ПМ) является редкой опухолью и составляет 3-5 % от всех злокачественных меланом кожи (ЗМК) [3, 6, 10]. В настоящем исследовании проанализирована база данных НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, включающая информацию о 2500 больных ЗМК, проходивших лечение в период с 1986 по 2014 гг. Исследован архивный материал лаборатории патологической анатомии НИИО. В анализ включены все случаи акраль-но-лентигинозной меланомы - 85 больных (3,4 %). Из которых были отобраны 40 (1,6 %) больных радикально прооперированных с морфологически подтвержденным диагнозом «подногтевая меланома». Более половины пациентов были направлены к специалисту через год с момента появления первых симптомов заболевания. Распределение больных ПМ по стадиям: в 30 % (n=12) случаев заболевание было выявлено в I стадии, в 40 % (n=16) - во II, в 25 % (n=10) - в III и в 5 % (n=2) - в IV стадии. Наиболее часто ставился ошибочно диагноз воспалительного, грибкового или иного поражения ногтевой фаланги. 16 % пациентов были направлены в специализированное учреждение благодаря онкологической настороженности. Гистологически у больных ПМ встречались все морфологические типы меланом. Более половины пациентов имели уровень инвазии по Кларку IV и V. Среднее значение толщины опухоли по Бреслоу было 5,5 мм. Всем больным ПМ выполнялось радикальное хирургическое лечение в объеме: в 75 % (30 случаев) – ампутация на уровне средней (n=16) и основной (n=14) фаланги пальцев, в 20 % (8 случаев) – экзартикуляция на уровне проксимального межфалангового (n=6) и плюсне-фалангового (n=2) сустава, в 5 % (n=2) – выполнены плоскостные резекции пясти и плюсны, соответственно. Пахово-бедренная лимфаденэктомия выполнена у 8 пациентов с метастатическим поражением регионарного лимфоколлектора.

Ключевые слова: подногтевая меланома, клинические и морфологические особенности, лечение

ЗМК являются относительно редкими опухолями кожи и составляют 2,5 – 10 % из всех

новообразований кожи [9]. Однако, разнообразие их локализации, клинико-морфологические и биологические особенности, агрессивность течения определяют необходимость и трудности морфологической диагностики. Одним из клинико-морфологических типов заболевания является акраль-но-лентигинозная меланома (АЛМ), возникающая на коже ладоней, подошв, пальцев и ногтевого ложа [5,11,12]. Однако, эти локализации могут быть представлены и другими морфологическими типами меланом [5,11,12]. 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 [9,13]. 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 [1,2].

Актуальность АЛМ, вместе с тем и ПМ, возрастает из-за увеличения заболеваемости ими [4,5,11]. У лиц с темной кожей (негроидной, монголоидной расы и латиноамериканцев) на ее долю приходится 50 – 70 % [10,12]. Болеют преимущественно люди пожилого возраста (старше 50 лет) [3]. Самая частая форма АЛМ у представителей белой расы – подногтевая. Заболевание описано еще в конце XVIII века в 1834 г Boyer A.. 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 [7]. Однако, только в 1976 г R.J Reed к уже известным крупным клинико-морфологическим подтипам меланомы – поверхностно-распространяющейся меланоме, злокачественному лентигино и узловой меланоме, добавил отдельный клинико-морфологический тип - акральную лентигинозную меланому, что позднее было подтверждено рядом авторов. Заболевание начинает развиваться с появ-

ления коричнево-черных пятнышек или линейных полосок под ногтевой пластинкой. Распространение пигментации на кожу ногтевых валиков и кончиков пальцев, описанное Хатчинсоном [7], традиционно рассматриваемый как важный симптом ПМ [6,10]. 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 [6,10,13]. По данным Н. Takematsu 31 % ПМ начинаются с пигментированных полосок, с последующим отторжением ногтевой пластинки и изъязвлением ногтевого ложа [6]. ПМ может исходить из таких структур дистальных фаланг, как матрица ногтя, из-под ногтевой пластины и из кожи, прилегающей к ногтю [3,12].

К основным факторам риска развития ПМ, в отличие от других форм ЗМ, где инсоляция является доказанным фактором риска возникновения меланомы кожи [3,6,12], относятся хронические раздражения, отморожения, температурные или механические травмы дистальных фаланг пальцев, выполнение косметических вмешательств при заболеваниях ногтей, в том числе самолечение их [13].

Диагноз ПМ в далеко зашедших 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. 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. В тех случаях, когда по техническим причинам не выполнить биопсию, показана краевая резекция ногтевой пластины с матриксэктомией (по

типу эксцизионной биопсии с гистологическим исследованием) [1,2] (рис. 1).

Приблизительно у 40 % пациентов ПМ выявляется мутация в гене *C-kit*, а у 5 % – мутация в гене *BRAF* – 5 %, в отличие от меланом других локализаций, где на последнюю мутацию приходится 40 % случаев [8]. Целесообразность назначения цитотоксической адъювантной химиотерапии остается спорной. Учитывая данные рандомизированных исследований по изучению *BRAF*-ингибиторов и утвержденные рекомендации по терапии метастатической меланомы, *BRAF*-ингибиторы вызывают объективный ответ у более половины больных метастатической меланомой с мутацией *BRAF V600* [8], при ПМ возможный успех может иметь и применение *C-kit* ингибиторов. Необходимо дальнейшее исследование для понимания биологических основ заболевания с целью оптимизации лечения.

Таким образом, все аспекты, касающиеся как своевременной диагностики, так и эффективности лечения ПМ представляются актуальными для дальнейшего углубленного исследования и организации многоцентрового рандомизированного исследования.

Материалы и методы

В настоящем исследовании проанализирована база данных НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, включающая информацию о 2500 больных ЗМК, проходивших лечение в период с 1986 по 2014 гг. Исследован архивный материал лаборатории патологической анатомии НИИО. В анализ включены все случаи акральнo-лентигозной меланомы - 85 больных (3,4 %). Из которых были отобраны 40 (1,6 %) больных радикально прооперированных с морфологически подтвержденным диагнозом «подногтевая меланома».

Результаты и обсуждение

Средний возраст больных на момент установления диагноза составил 56 лет (диапазон от 29 до 79 лет). Распределение больных ПМ по возрасту представлено в табл. 1. Из 40 пациентов, включенных в исследование, 18 были мужского пола (45 %) и 22 женского пола (55 %). По этнической принадлежности все больные (100%) относились к европеоидной расе.

Таблица 1.
Распределение больных ПМ по возрасту

N=40	Количество пациентов
20 - 29	2
30 - 39	6
40 - 49	8
50 - 59	14
60 - 69	8
70 - 79	2

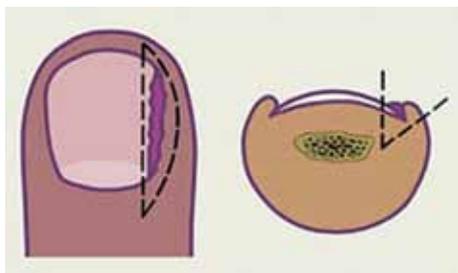


Рис. 1. Краевая резекция ногтевой пластины с матриксэктомией (по типу эксцизионной биопсии с гистологическим исследованием)

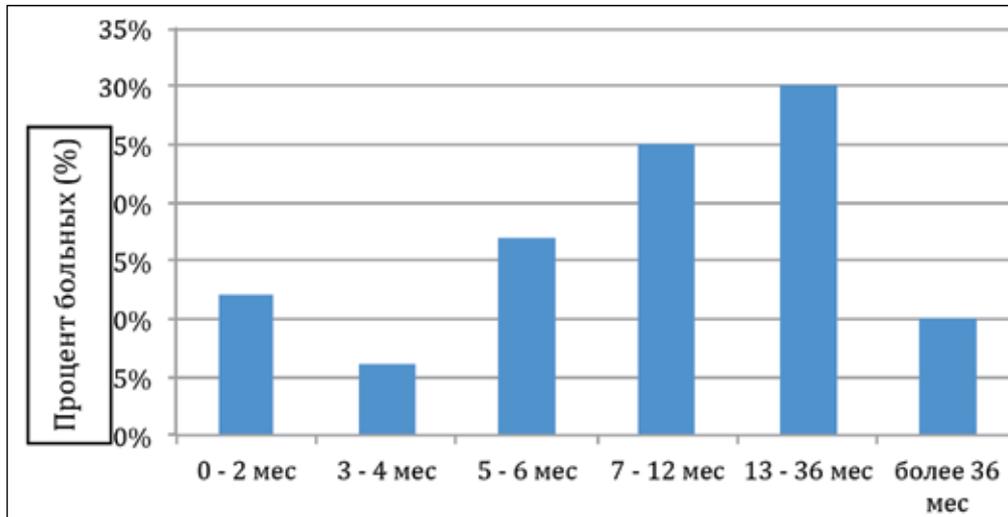


Рис. 2. Сроки от появления первых симптомов заболевания до первичного обращения к врачу

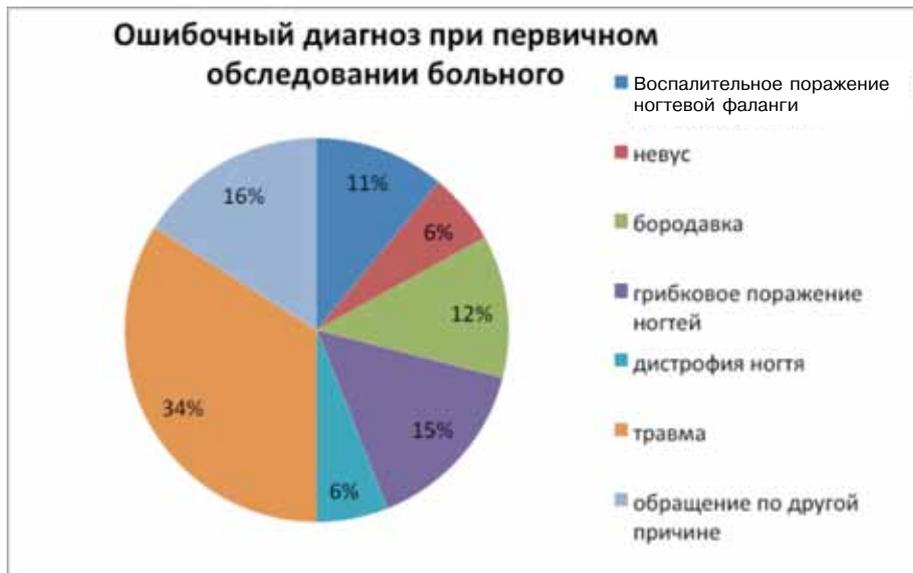


Рис. 3. Ошибочный диагноз при первичном обследовании

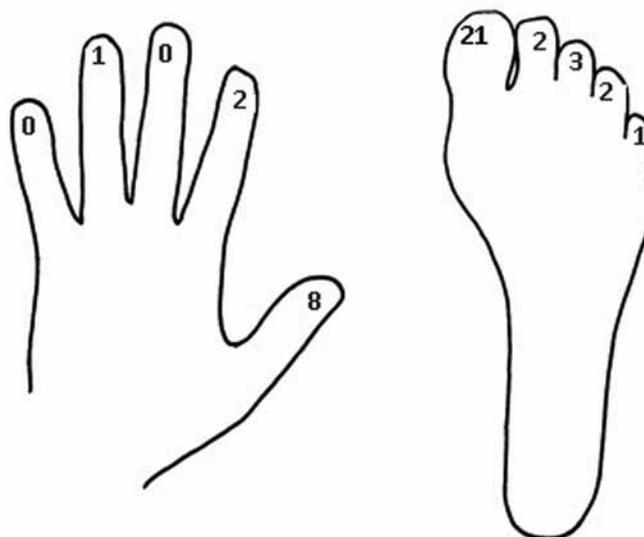


Рис. 4. Количество случаев ПМ на пальцах рук и ног

Большинство пациентов (30 %) обращались к врачу только спустя более 12 месяцев после появления первых симптомов заболевания (рис. 2).

Причины несвоевременного установления диагноза были разными. Они включали ошибочный диагноз поражения ногтевой фаланги воспалительной природы (абсцесс, панариций), грибковое поражение ногтей (онихомикоз), дистрофия ногтей, невус, бородавки и, наконец, изменения ногтевой фаланги после травмы. У 4 пациентов имелось нерадикальное хирургическое удаление подногтевого образования. В то же время при обращении к врачам по поводу других заболеваний 16 % пациентов были направлены в специализированное учреждение благодаря онкологической настороженности (рис. 3).

Первичная опухоль чаще локализовалась на пальцах ног (n=29), чем на пальцах рук (n=11). Чаще имелось поражение больших пальцев стоп и кистей (рис. 4).

В среднем около 1 месяца проходило с момента установления диагноза ПМ до хирургического лечения. На догоспитальном этапе только 5 пациентам была выполнена морфологическая верификация процесса – биопсия образования ногтевой фаланги, 2 больным интраоперационное срочное гистологическое исследование. Остальным (n=33) пациентам диагноз был подтвержден на основании планового гистологического исследования операционного материала.

На основании последней версии издания руководства по стадированию злокачественных новообразований Объединенного американского комитета по раку (7 – е издание, American Joint Committee on Cancer, AJCC 2009), в 30 %

(n=12) случаев заболевание было выявлено в I стадии, в 40 % (n=16) - во II, в 25 % (n=10) - в III и в 5 % (n=2) - в IV стадии (рис. 5). У 2 пациентов на момент постановки IV стадии имелось метастатическое поражение оболочек головного мозга. В 8 случаях имелось метастатическое поражение пахово-бедренных лимфоузлов, у 2 пациентов - внутрикожные метастазы в области межпальцевого промежутка на стопе и кисти, соответственно.

Гистологические типы подногтевой меланомы были распределены следующим образом: 65% (26 случаев) – акрально-лентигозная меланома, 17,5% (7 случаев) – узловая меланома, 12,5% (5 случаев) – лентиго-меланома, 5% (2 случая) – поверхностно-распространяющаяся меланома (табл. 2).

Таблица 2.
Гистологические типы подногтевой меланомы

Тип меланомы	Процент
Акрально-лентигозная меланома	65%
Узловая меланома	17,5%
Лентиго-меланома	12,5%
Поверхностно-распространяющаяся меланома	5%

Толщина опухоли по Бреслоу варьировала от 0,2 мм до 40 мм со средним значением 5,5 мм. При анализе распространения опухоли в интервале 1 мм, наиболее часто встречалась толщина опухоли по Бреслоу от 1,01 до 2,00 мм (рис. 6).

Уровень инвазии опухоли по Кларку в большинстве случаев был IV (65 %). В 6 случаях

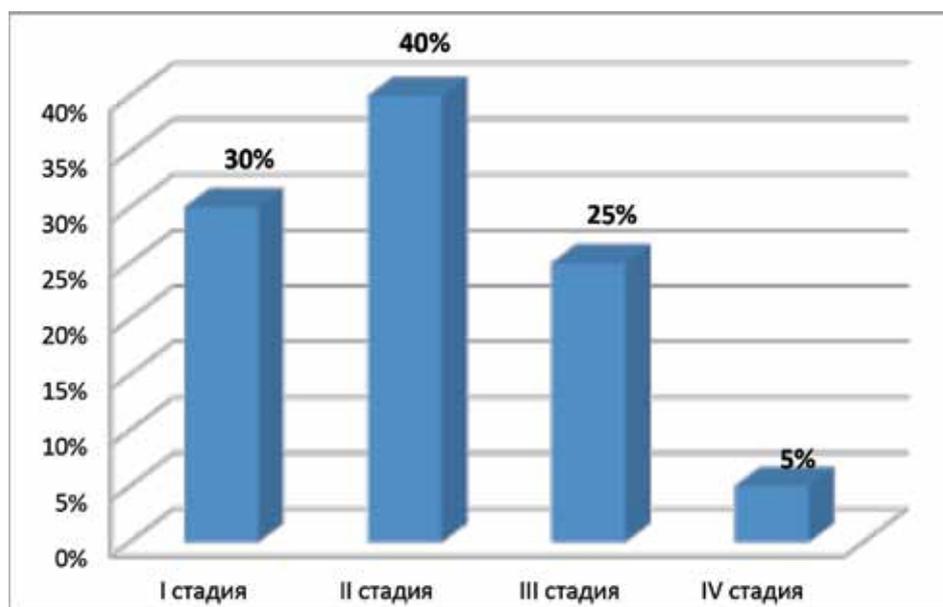


Рис. 5. Стадия ПМ на момент постановки диагноза

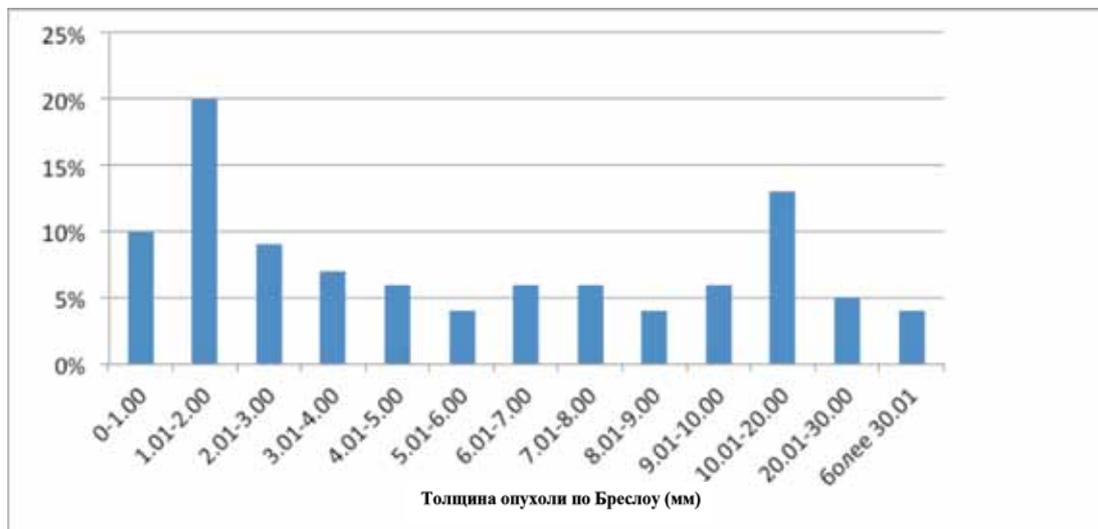


Рис. 6. Толщина опухоли по Бреслоу

имело место поражение кости ногтевой фаланги, данное распространение опухолевого процесса расценено как V уровень инвазии опухоли (табл. 3).

Таблица 3.
Уровень инвазии опухоли по Кларку (НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, 1986-2014гг.)

Уровень инвазии по Кларку	Гистологическое исследование (n)	Процент
I	10	25%
II	2	5%
III	0	0%
IV	22	55%
V	6	15%

В 100 % случаях всем больным ПМ выполнялось радикальное хирургическое лечение в объемах: в 75 % (30 случаев) – ампутация на уровне средней (n=16) и основной (n=14) фаланг пальцев, в 20 % (8 случаев) – экзартикуляция на уровне проксимального межфалангового (n=6) и плюсне-фалангового (n=2) суставах, в 5 % (n=2) – выполнены плоскостные резекции пясти и плюсны, соответственно. Пахово-бедренная лимфаденэктомия выполнена у 8 пациентов с метастатическим поражением регионарного лимфоколлектора. Адьювантная иммунная терапия назначалась только в случае метастатического поражения регионарных лимфоузлов по данным гистологического исследования операционного материала.

Заключение

Поскольку большинство больных ПМ обратились к врачу более чем через 12 месяцев после появления первых симптомов заболевания, этот факт явился главной причиной наличия у па-

циентов поздней стадии заболевания. Физикальное обследование в сочетании с тонкоигольной аспирационной биопсией или трепан-биопсией, как обычно, являются достаточными для адекватной постановки диагноза. Дифференциальная диагностика ПМ была осложнена похожей клинической картиной, в первую очередь с воспалительными заболеваниями и грибковыми поражениями ногтевой фаланги. У большинства пациентов заболевание диагностировано во II и III стадиях. Более половины пациентов имели уровень инвазии по Кларку IV и V. Среднее значение толщины опухоли по Бреслоу было 5,5 мм. Прогноз главным образом зависит от стадии процесса, что свидетельствует о важности ранней диагностики, а так же от радикальности хирургического лечения и своевременности лекарственной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Грищенко В.В., Игнатов Ю.Д. Амбулаторная хирургия (справочник практического врача) – М., ОЛМА-ПРЕСС Звездный мир. – 2002. – 448 с.
2. Мелешевич А.В. Хирургическое лечение вросшего ногтя (руководство для врачей). – Гродно, ГОУТ. – 1993. – 80 с.
3. Мяснянкин М.Ю., Гафтон Г.И., Анисимов В.В. и др. Акральная лентигозная меланома: современное состояние проблемы // Вопр. онкол. – 2015. – Т. 61 (4). – С. 563-570.
4. Albreski D, Brett Sloan S. Melanoma of the feet: misdiagnosed and misunderstood // Clin Dermatol. – 2009. – Vol. 2009 – P. 556-563.
5. Bradford PT, Goldstein AM, McMaster ML et al. Acral lentiginous melanoma. Incidence and survival pattern in the United States, 1986-2005 // Arch Dermatol. – 2009. – Vol. 145 – P. 427-434.
6. Chang JW, Yeh KY, Wang CH et al. Malignant melanoma in Taiwan: a prognostic study of 181 cases // Melanoma Res. – 2004. – Vol. 14 – P. 537-541.

7. Hutchinson J. Melanosis often not black: melanotic whitlow // *Br med J.* – 1886. – Vol. 1 – P. 491-494.
8. Jeffrey A, Sosman I. Survival in BRAF V600-Mutant Advanced Melanoma Treated with Vemurafenib // *N Engl J Med.* – 2012. – Vol. 366 – P. 707-714.
9. Marsden JR, Newton-Bishop JA, Burrows L et al. Revised UK guidelines for the management of cutaneous melanoma // *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* – 2010. – Vol. 63 – P. 1401-1419.
10. Phan A, Touzet S, Dalle S et al. Acral lentiginous melanoma: a clinicoprognostic study of 126 cases // *Br J Dermatol.* – 2006. – Vol. 155 – P. 561-569.
11. Rex J, Paradelo C, Mangas C et al. Management of primary cutaneous melanoma of the hands and feet: a clinicoprognostic study // *Dermatol Surg.* – 2009. – Vol. 35 – P. 1505-1513.
12. Slingluff CL Jr, Vollmer R, Seigler HF. Acral melanoma: a review of 185 patients with identification of prognostic variables // *J Surg Oncol.* – 1990. – Vol. 45 – P. 91-98.
13. Soundry E, Gutman H, Feinmesser M et al. «Gloves-and-socks» melanoma: does histology make a difference? // *Dermatol Surg.* – 2008. – Vol. 34 – P. 1372-1378.

Поступила в редакцию 22.12.2015 г.

*M.Yu.Myasnyankin, V.V.Anisimov, G.I.Gafton,
Yu.V.Semiletova, I.G.Gafton*

Subungual melanoma. Features of clinic, diagnostics and treatment

N.N.Petrov Research Institute of Oncology
St. Petersburg

Subungual melanoma (SM) is a rare tumor and is 3-5% of all malignant skin melanoma. There was analyzed database of the Population-based Cancer Registry of the N.N.Petrov Research Institute of Oncology of St. Petersburg, the first in Russia, including information on more than 2,500 patients with malignant melanoma, of which for the period from 1986 to 2014 there were selected cases of acral lentiginous melanoma - 85 patients (3.4%). This group included 40 patients with SM (1.6%). More than half of patients were referred to a specialist in a year since the appearance of the first symptoms of the disease. Distribution of SM patients by Stages was as follows: 30% (n = 12) cases of the disease were identified in the Stage I, 40% (n = 16) - in the Stage II, 25% (n = 10) - in the Stage III and 5% (n = 2) - in the Stage IV. The most commonly misdiagnosed cases were considered as inflammation, fungal or other lesions of the nail phalanx. Histologically SM patients met all morphological types of melanoma. Over half of patients had Clark IV and V levels of invasion. The mean value of tumor by Breslow thickness was 5.5 mm. All patients with SM underwent radical surgery in the following volumes: 75% (30 cases) - amputation at the middle level (n = 16) and basic (n = 14) phalanges; 20% (8 cases) - disarticulation at the level of the proximal interphalangeal (n = 6) and metatarsophalanx (n = 2) joints; 5% (n = 2) - resection metacarpal and metatarsal. Inguinal-femoral lymphadenectomy was performed in 8 patients with metastatic lesion of regional lymph nodes.

Key words: subungual melanoma, clinical and morphological features, treatment