

*Г.И. Гафтон¹, М.Ю. Мяснянкин¹, В.В. Анисимов¹, Д.Е. Мацко², А.О. Иванцов¹,
И.Г. Гафтон¹*

Отдаленные результаты лечения больных подногтевой меланомой

¹ФБГУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрав РФ,

²ГБУЗ «Санкт-Петербургский научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» Минздрав РФ, Санкт-Петербург

С 1986 по 2015 гг. по поводу меланомы кожи верхних и нижних конечностей в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова выполнено 445 радикальных операций больным в возрасте от 18 до 87 лет. В настоящем исследовании проанализированы данные 40 пациентов, с морфологически подтвержденным диагнозом «подногтевая меланома» (ПМ). Отдаленные результаты и причины смерти прослежены у всех оперированных больных. Показатель одногодичной выживаемости больных ПМ безотносительно стадии составил 90 %, 5-летней общей выживаемости - 47 %, при этом 10-летний рубеж пережили только 20 % больных. Медиана общей выживаемости составила 55±9,4 месяцев (95 % ДИ, 36.4-73.5). Вероятность гибели радикально оперированных пациентов с ПМ в ближайшие 5 лет после операции от сопутствующих заболеваний не превысила 10%. Больные ПМ характеризовались худшим прогнозом заболевания по сравнению с больными меланомой кожи верхних и нижних конечностей ($p = 0,0001$).

Ключевые слова: подногтевая меланома, хирургическое лечение, выживаемость

Актуальность исследования

В мире ежегодно выявляют около 2 млн больных онкологическими заболеваниями кожи, среди которых меланома составляет не более 5%. В свою очередь, именно эта онкопатология является одной из тех опухолей, которые имеют выраженное агрессивное течение и самую высокую смертность среди всех злокачественных опухолей кожи [1, 5, 10]. 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]. 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% [1]. Примечательно, что показатели заболеваемости продолжают увеличиваться среди населения, как европеоидной расы, так и остальных рас [6, 9, 11].

Известно, что своевременная ранняя диагностика меланомы и адекватное ее лечение позволяет добиться стойкого излечения у 90% больных [9, 12]. Несмотря на то, что меланома кожи является опухолью визуальной локализации, более трети больных обращаются к онкологам на поздних стадиях заболевания [3, 4]. Разнообразие анатомических локализаций первичных меланом кожи, их клинико-морфологические и биологические особенности, агрессивность течения определяют необходимость и трудности морфологической диагностики. Одним из клинико-морфологических типов заболевания является акральная-лентигинозная меланома (АЛМ), возникающая на коже пальцев, межпальцевых промежутков, подошв, ладоней, и ногтевого ложа [2, 3]. Однако, эти локализации могут быть представлены и другими морфологическими типами меланом [7, 11]. Особое место в структуре АЛМ занимает подногтевая меланома (ПМ) рис. 1 [2, 5].

Специфика локализации опухолевого процесса и его скрытость на первой стадии затрудняет визуализацию новообразования самим пациентом [8]. Поэтому диагноз ПМ зачастую устанавливается уже на этапе вертикального разрастания и начала распространения метас-



Рис. 1. Подногтевая меланома I пальца левой кисти

тазов [3, 9]. 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 [10, 12].

Целью настоящего исследования является изучение и сравнение отдаленных результатов лечения пациентов с подногтевой меланомой с группой больных меланомой кожи верхних и нижних конечностей, получивших различное по объему хирургическое лечение.

Материал и методы исследования

С 1986 по 2015 гг. по поводу меланомы кожи верхних и нижних конечностей в НИИ онкологии им Н.Н. Петрова больным выполнено 445 радикальных операций. В настоящем исследовании проанализированы данные 40 пациентов, с морфологически подтвержденным диагнозом «подногтевая меланома» (ПМ). В отдаленные результаты и причины смерти прослежены у всех оперированных больных. Средний возраст больных на момент установления диагноза составил 56 лет (диапазон от 29 до 79 лет). В анализируемой группе больных вошли 30 (75%) женщины

и 10 (25%) мужчин. 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. Достоверности различий оценены критерием χ^2 (Пирсона), χ^2 с поправкой Йейтса, точным критерием Фишера (P), критерием Мак-Нимара (McNemar), лог-ранк теста. Сравнительный анализ отдаленных результатов лечения проведен с группой из 405 больных первичной меланомой кожи конечностей. Распределение больных по половозрастному составу, морфологическим характеристикам опухоли и стадии были идентичными.

Результаты и обсуждение

Показатели выживаемости в различные сроки представлены на рис. 2, 3, 4. Вероятность гибели радикально оперированных пациентов с ПМ в ближайшие 5 лет после операции от сопутствующих заболеваний не превысила 10%. Показатель 5-летней общей выживаемости (ОВ) больных ПМ безотносительно стадии составил 47 %, при этом 10-летний рубеж пережили 20 % больных. Медиана ОВ составила 55±9,4 месяцев (95 % ДИ, 36.4-73.5).

Из 40 (100%) человек, перенесших операции по поводу ПМ, к настоящему времени живы 10 (25%). Причины смерти остальных представлены в табл. 1. Большинство пациентов погибли от прогрессирования основного заболевания –

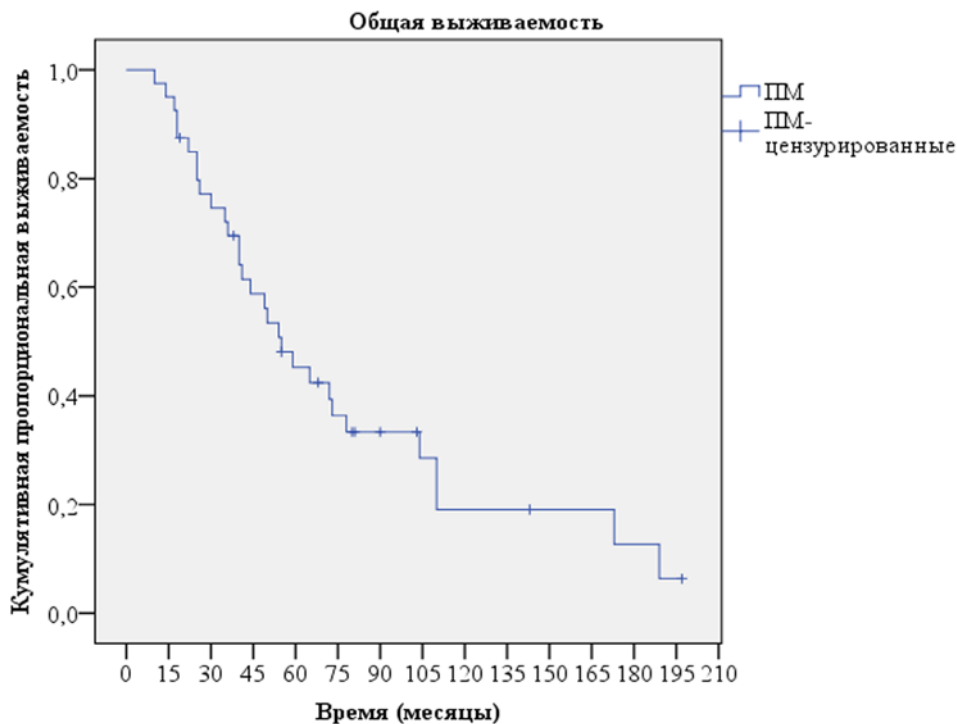


Рис. 2. Оценка общей выживаемости у пациентов с ПМ

19 (47,5%), от сопутствующих заболеваний – 9 (22,5%), с 2 (5%) была потеряна связь.

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

Таблица 1. 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 безрецидивной выживаемости (БВ) больных ПМ безотносительно стадии составил 40%. Медиана БВ составила 50±8,1 месяцев (95% ДИ, 34.0-65.9).

Объем хирургического лечения и отдаленные результаты выживаемости пациентов

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. 5), но различия не достоверны (p=0,4). Экзартикуляция на уровне проксимальной и средней фаланг показала выживаемость 58% (медиана 104± 51 мес.).

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. 6), медиана жизни была 78±41 мес. и 54±7 мес., соответственно (p=0,8).

Сравнительный анализ отдаленных результатов лечения

При изучении отдаленных результатов лечения ПМ проведен сравнительный анализ с группой из 405 больных меланомой кожи верхней и

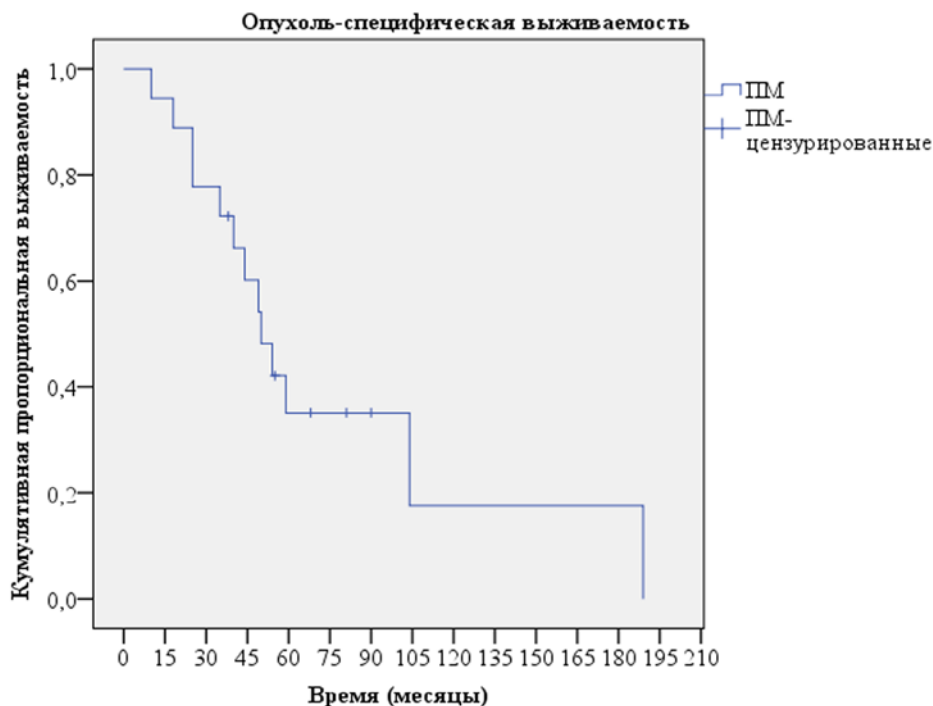


Рис. 3. Оценка опухоль-специфической выживаемости у пациентов с ПМ

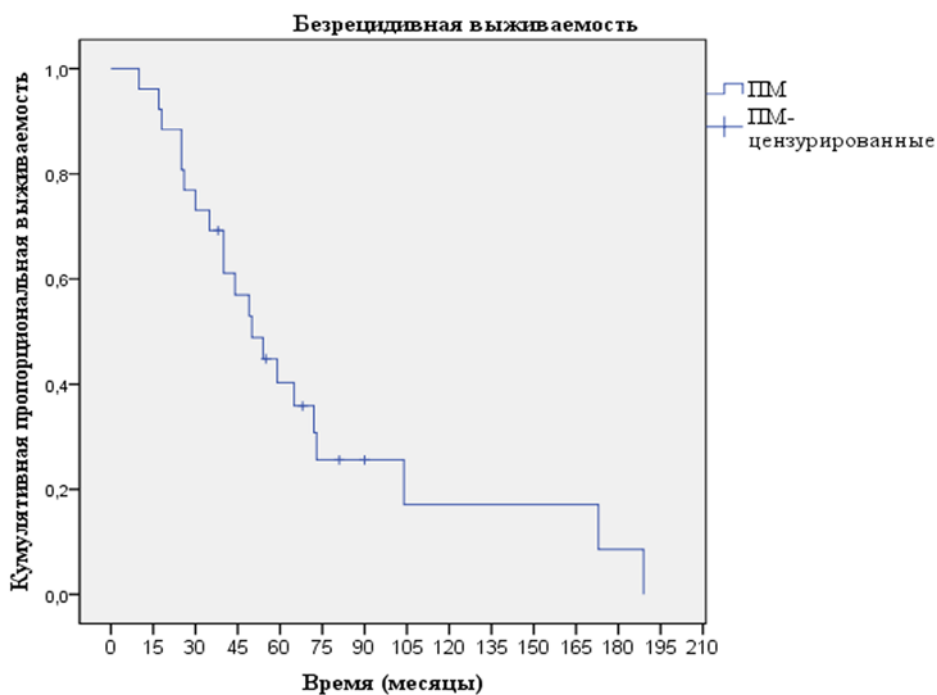


Рис. 4. Оценка безрецидивной выживаемости у пациентов с ПМ

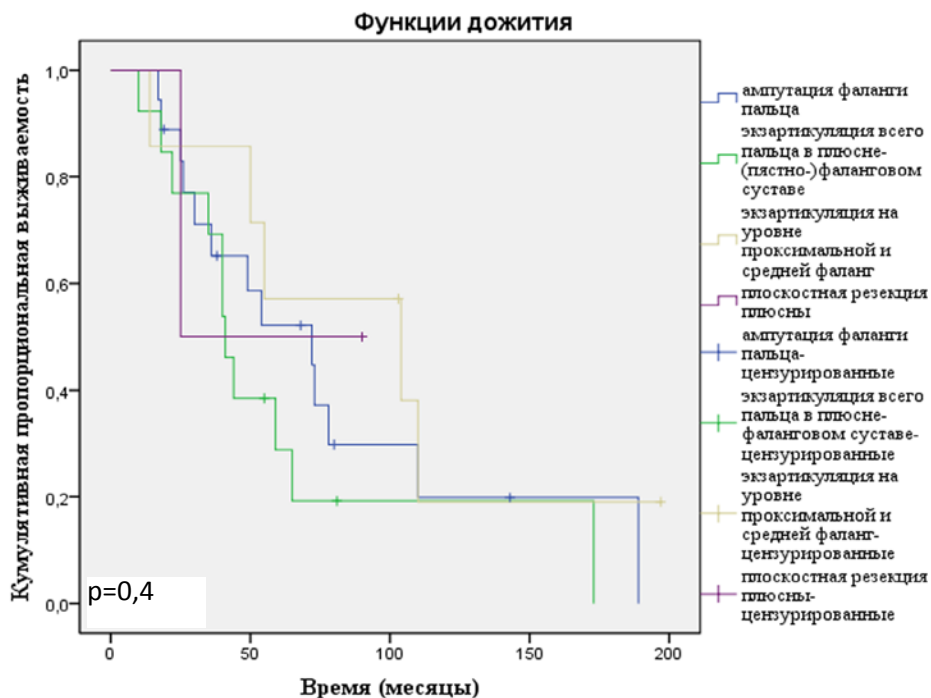


Рис. 5. Общая выживаемость больных ПМ в зависимости от объема хирургической операции

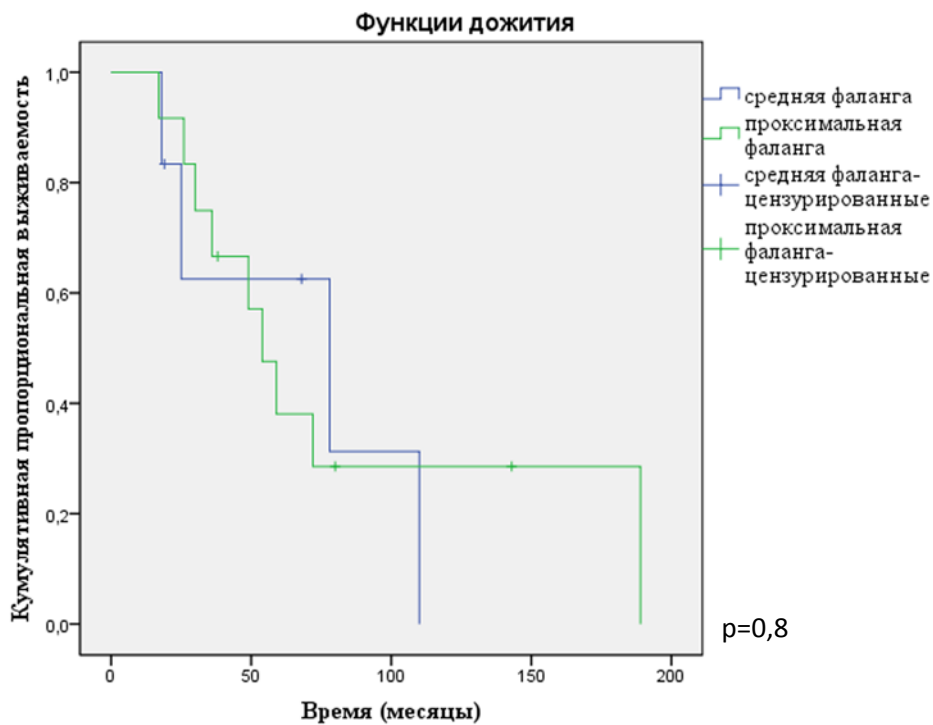


Рис. 6. Общая выживаемость больных ПМ в зависимости от уровня фаланги при ампутации

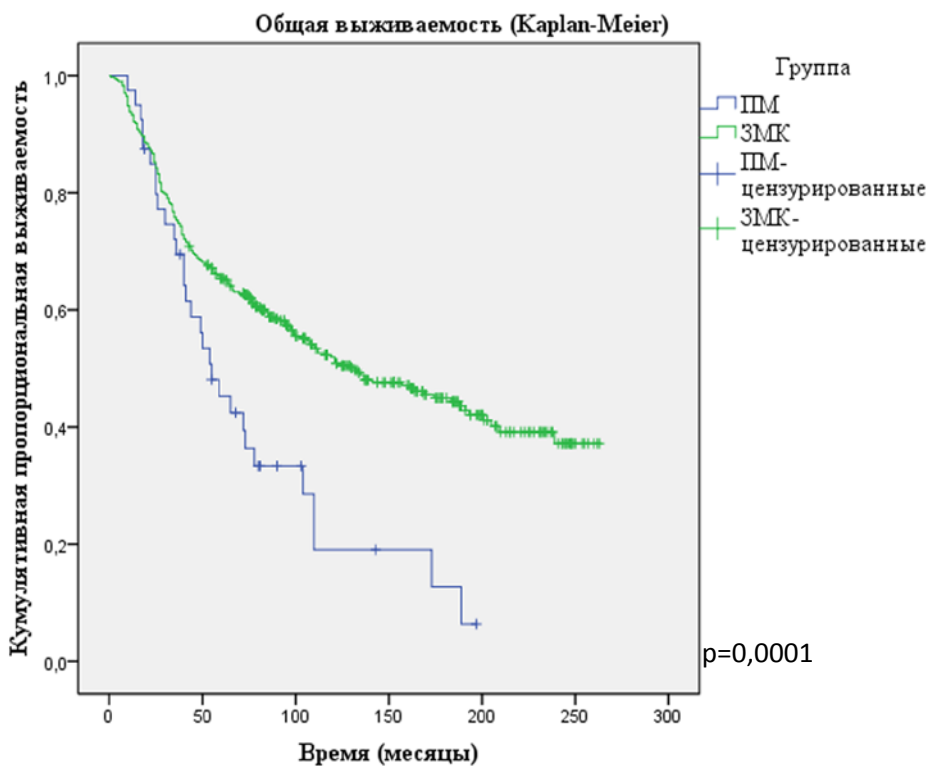


Рис. 7. Общая выживаемость больных в группах ПМ и ЗМК

нижней конечностей (ЗМК). В группе сравнения показатель 5-летней общей выживаемости безотносительно стадии достигал 70%, при ПМ равнялся 47 % ($p=0,0001$) (рис. 7).

Показатель 5-летней безрецидивной выживаемости безотносительно стадии составил 59% (при ПМ – 40%, $p=0,03$) (рис. 8).

Важным практическим результатом, полученным в нашем исследовании, является тот факт, что выживаемость больных ПМ при выполнении ампутации на уровне средней трети средней фаланги пальца в сравнении с экзартикуляцией всего пальца в плюсне-(пястно) фаланговом суставе не имеет статистически значимых различий. 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.

Выводы

1. Операцией выбора при локализованной ПМ является ампутация пальца на уровне средней трети средней фаланги.
2. Показатель одногодичной выживаемости больных ПМ безотносительно стадии составил 90%, 5-летней общей выживаемости – 47%, при этом 10-летний рубеж пережили только 20% больных.

3. Вероятность гибели радикально оперированных пациентов с ПМ в ближайшие 5 лет после операции от сопутствующих заболеваний не превышает 10%.
4. У больных ПМ имеет место худший прогноз заболевания по сравнению с больными меланомой верхних и нижних конечностей ($p=0,0001$).

ЛИТЕРАТУРА

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. – Т. 14. – № 2/1. – С. 72 – 75.
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 J.W., Yeh K.Y., Wang C.H. et al. Malignant melanoma in Taiwan: a prognostic study of 181 cases // Melanoma Res. – 2004. – Vol. 14 – P. 537-541.

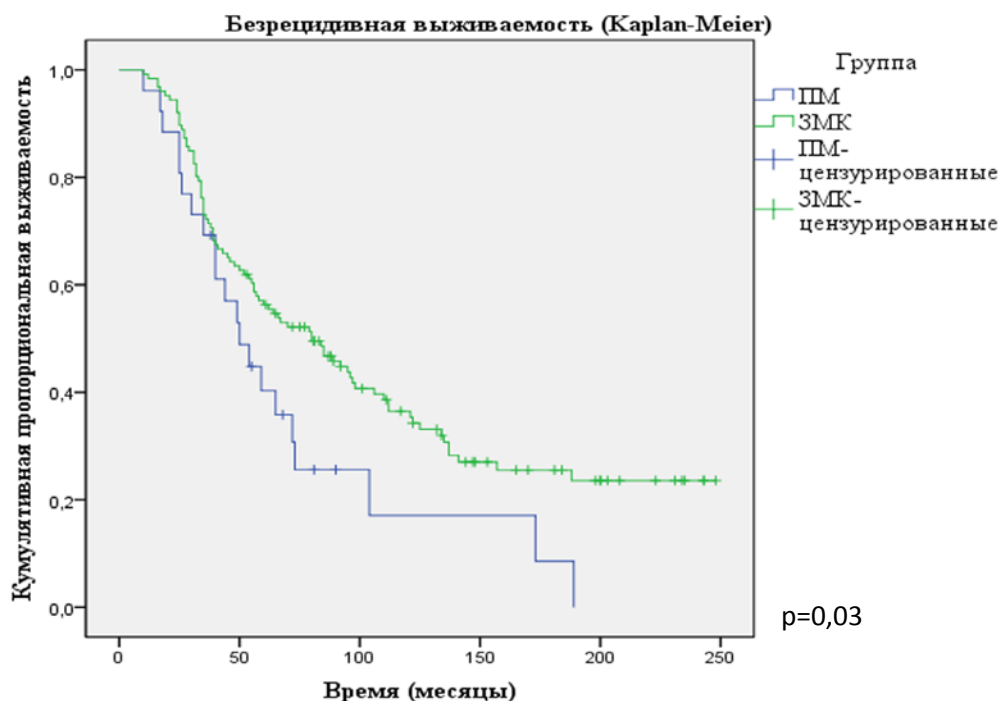


Рис. 8. Безрецидивная выживаемость больных в группах ПМ и ЗМК

7. Hutchinson J. Melanosis often not black: melanotic whitlow // *Br med J.* – 1886. – Vol. 1 – P. 491-494.
8. Kovich O.I., Soldano A.C. Clinical pathologic correlations for diagnosis and treatment of nail disorders // *Dermatol. Ther.* – 2007. – Vol. 20. – P. 11–16.
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. Ruben B.S. Pigmented lesions of the nail unit: clinical and histopathologic features // *Semin. Cutan. Med. Surg.* – 2010. – Vol. 29. – P. 148 – 158.
12. 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 17.01.2017 г.

*G.I. Gafton¹, M.Yu. Myasnyankin¹, V.V. Anisimov¹,
D.E. Matsko², A.O. Ivantsov¹, I.G. Gafton¹*

Long-term results of treatment of patients with subungual melanoma

¹N.N. Petrov Research Institute of Oncology
²I.I. Mecnikov North-West State Medical University

At the N.N. Petrov Research Institute of Oncology from 1986 to 2015 there were performed 445 radical operations for skin melanoma of upper and lower extremities in patients aged 18 to 87 years. The present study analyzed data of 40 patients with morphologically confirmed diagnosis of “subungual melanoma” (SM). Long-term results and causes of death were evaluated in all operated patients. A 1-year survival rate of SM patients, whatever stage of disease was 90%, a 5-year overall survival rate - 47%, while only 20% of patients have survived a 10-year line. Overall survival median was 55 ± 9.4 months (95% CI, 36.4-73.5). The probability of death of radically operated SM patients in the next 5 years after surgical treatment from co-morbidities did not exceed 10%. SM patients had the worst prognosis as compared with patients with skin melanoma of upper and lower limbs ($p = 0,0001$).

Key words: subungual melanoma, surgical treatment, survival