

МЯСНЯНКИН  
МИХАИЛ ЮРЬЕВИЧ

**ПОДНОГТЕВАЯ МЕЛАНОМА.**  
**Клинико-морфологические особенности, диагностика, лечение**

**Специальность: 14.01.12 – онкология**

**14.03.02 – патологическая анатомия**

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2016

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении  
«Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России  
(директор института – д.м.н., профессор А.М. Беляев)

**Научные руководители:**

**Анисимов Валентин Вадимович** доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения общей онкологии ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

**Мацко Дмитрий Евгеньевич** доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по организационно-методической работе ГБУЗ СПб «Клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологической)».

**Официальные оппоненты:**

**ДЕМИДОВ Лев Вадимович** - доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения биотерапии опухолей ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

**РЫБАКОВА Маргарита Григорьевна** - доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой патологической анатомии ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России.

**Ведущее учреждение:** ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России.

**Защита диссертации** состоится «    » октября 2016 г. в 14-00 часов на заседании диссертационного совета Д 208.052.01 при ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России по адресу: 197758, г. Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68. С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России и на сайте (<http://www.niioncologii.ru/ru/node/284>).

Автореферат разослан «    » \_\_\_\_\_ 2016 г.

**Ученый секретарь диссертационного совета,**

доктор медицинских наук

Бахидзе Елена Вилльевна

## Актуальность исследования

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 (Miller A.J., 2006; Давыдов М.И., 2009; Чиссов В.И. с соавт., 2011). 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 (Давыдов М.И., 2009; Чиссов В.И. с соавт., 2011). 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 % (Чиссов В.И. с соавт., 2011). Примечательно, что показатели заболеваемости продолжают увеличиваться среди населения, как европеоидной расы, так и остальных рас (Balch С.М. et al., 2001; Wu Х.С. et al., 2006; Losina et al., 2007).

Известно, что своевременная ранняя диагностика меланомы и адекватное ее лечение позволяет добиться стойкого излечения у 90 % больных (Balch С.М. et al., 2001; Miller A.J., 2006). Несмотря на то, что меланома кожи является опухолью визуальной локализации, более трети больных обращаются к онкологам на поздних стадиях заболевания (Soon S.L. et al., 2003; Egberts F. Et al., 2010; Riker A.I. et al., 2010;). 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 акральнo-лентигиозная меланома (АЛМ), возникающая на коже пальцев, межпальцевых промежутков, подошв, ладоней, и ногтевого ложа (Егоров М.В. с соавт., 2001; Демидов Л.В. с соавт., 2003; Cohen T. et al., 2008; Bello D.M. et al., 2013). Однако, эти локализации могут быть представлены и другими морфологическими типами меланом (Егоров М.В. с соавт., 2001; Barnhil R.L. et al., 2014;). Особое место в структуре АЛМ занимает подногтевая меланома (ПМ) (Cohen T. et al., 2008; Massi G. et al., 2014].

ПМ – редко встречающееся заболевание, которое по данным доступной нам литературы практически не изучалось в России, а зарубежом представлено ограниченным числом публикаций (Levit E.K. et al., 2000; O’Leary J.A., 2000; Bello D.M. et al., 2013). К настоящему времени в доступной нам литературе не обнаружено ни одного рандомизированного исследования по этой проблеме.

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 (Blessing K. et al., 1991; Levit E.K. et al., 2000; Ruben B.S. et al., 2010).

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 и улучшит тем самым 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, патогномичный признак Хатчинсона, локализация новообразования преимущественно на нижних конечностях, преимущественное поражение ногтевой фаланги больших пальцев, преобладание акральное-лентицинозного 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.

### **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  $67 \pm 1$  лет, у мужчин –  $64 \pm 3$  лет.

В анализируемой группе больных было 30 (75%) женщин и 10 (25%) мужчин, соотношение 3 : 1, при этом существенных возрастных различий между группами мужчин и женщин в целом не выявлено ( $p > 0,05$ ). Наибольшее число пациентов с ПМ отмечались в интервале старше 70 лет ( $N=19$ ). По этнической принадлежности больные (100%) относились к европеоидной расе.

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.

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) Общей выживаемости (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.

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 проводилось 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, митотическая активность с учетом феномена созревания, наличие лимфоидного инфильтрата и степень его выраженности, наличие или отсутствие спонтанной регрессии опухоли.

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, 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. Интенсивность иммунного окрашивания оценивали визуально и характеризовали как отсутствие реакции, слабая, умеренно выраженная и выраженная экспрессия. 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.

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.

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.



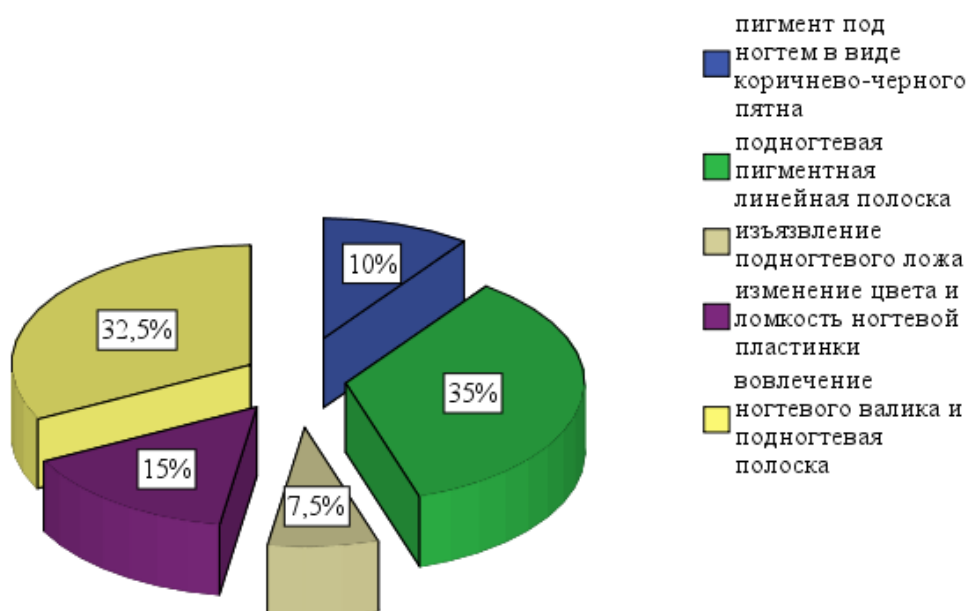
Отдаленные результаты лечения были изучены с помощью метода множительных оценок Kaplan-Meier, позволяющего производить актуриальный расчет выживаемости, то есть с учетом вероятностного дожития больных, выбывших из-под наблюдения в течение контрольного 5-летнего срока.

### Результаты собственных исследований

#### Клинические особенности больных подногтевой меланомой

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

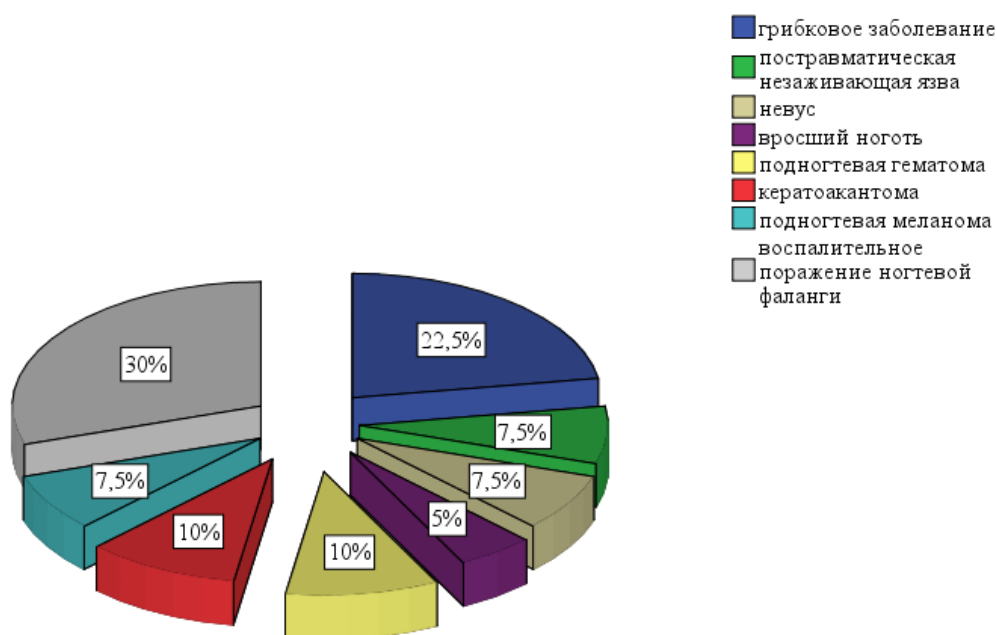
Установлено, что у 14 (35 %) больных ПМ первые симптомы заболевания начинались с появления пигментной линейной вертикальной полоски под ногтем, у 13 (32,5 %) – к этому симптому добавлялось вовлечение ногтевого валика (рис. 1).



**Рисунок 1.** 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.

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. 2).



**Рисунок 2.** 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.

Распределение больных в зависимости от клинических симптомов первичной опухоли при обращении к онкологу отражено в табл. 1. Из нее 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 1

## Клиническая симптоматика первичной опухоли при обращении к онкологу

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

Морфологическая верификация диагноза была получена у 38 (95 %) больных, в двух (5 %) случаях ПМ биопсия не выполнялась. По виду выполненной биопсии преобладал отпечаток с поверхности подногтевого образования (45 %) (табл. 2). Во всех случаях (N=38) исследования были информативны.

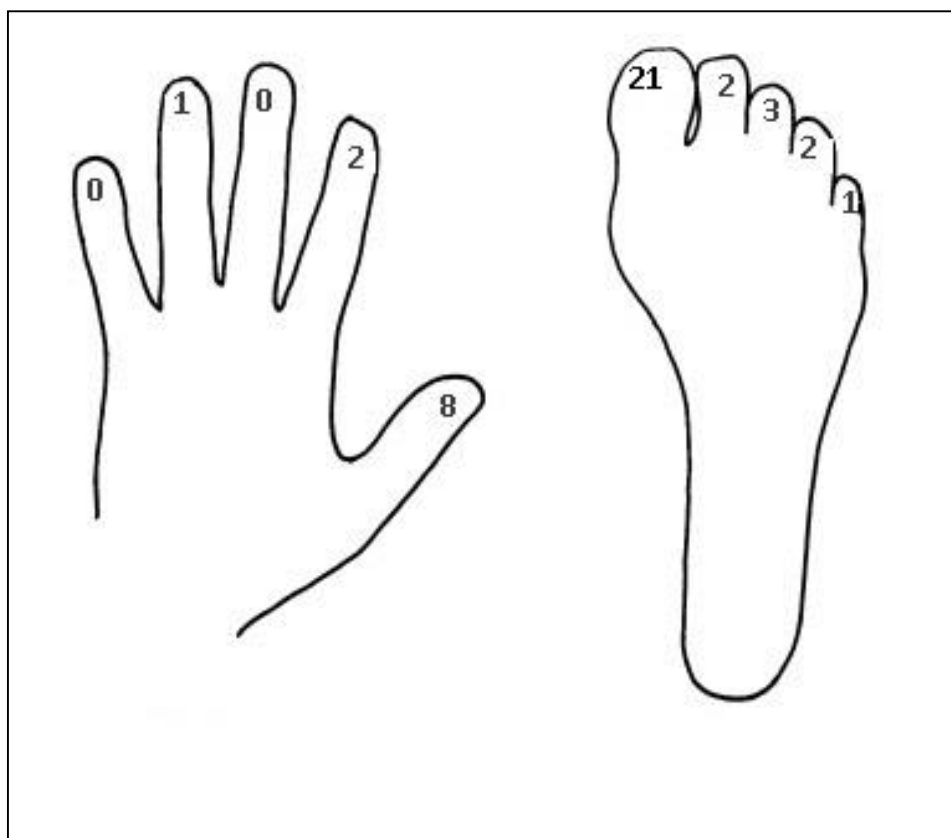
Таблица 2

## 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

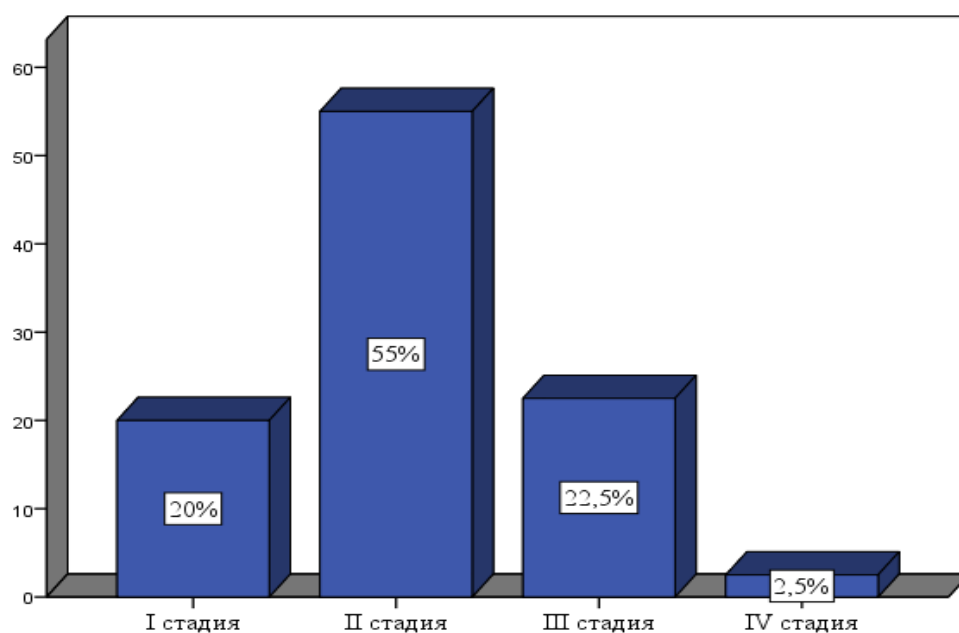
ПМ у большинства больных располагалась на пальцах нижней конечности – 29 (75,5 %), на верхней конечности – у 11 (24,5 %) (рис. 3.5). Чаще было поражение пальцев левой стопы, чем правой, 16 (40 %) и 13 (32,5%), соответственно. Опухоль локализовалась у 7 (17,5 %) больных на пальцах правой кисти, на пальцах левой кисти у 4 (10 %).

В структуре поражения пальцев стоп и кистей преобладают большие пальцы, 21 (52,5 %) и 8 (20,0 %), соответственно (рис. 3).



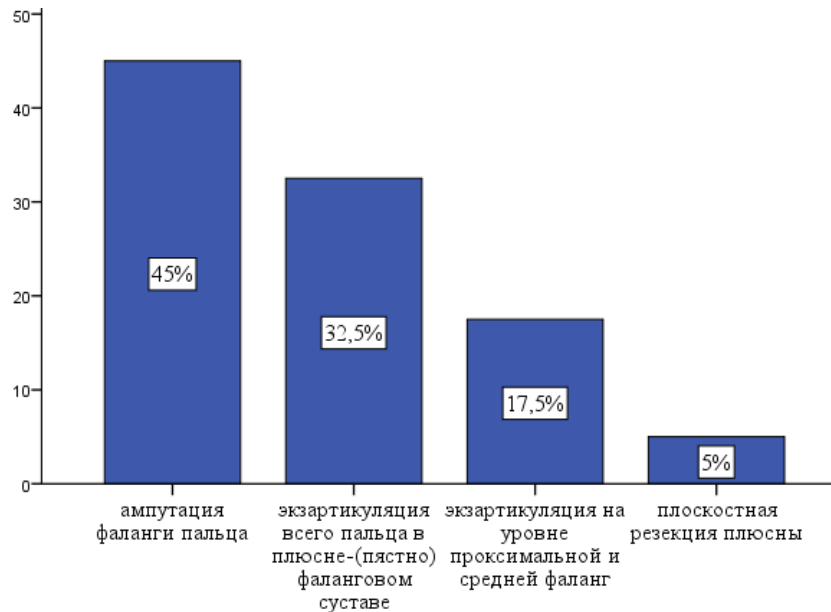
**Рисунок 3.** Количество случаев ПМ на пальцах рук и ног

На рис. 4 представлено распределение больных по стадиям. Удельный вес больных II и III стадиями 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 4.** 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. 5).



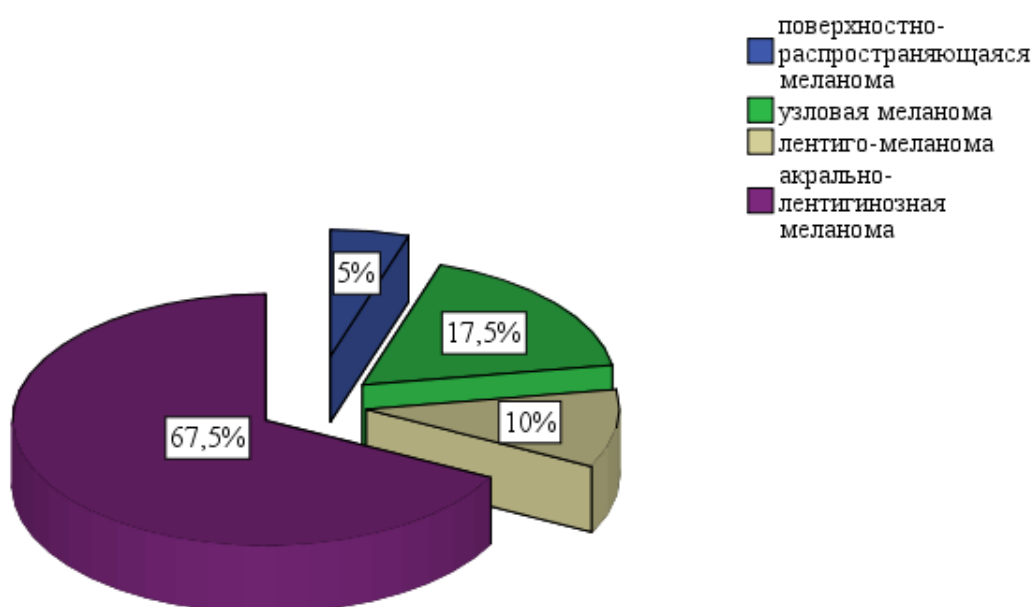
**Рисунок 5.** Виды выполненных хирургических операций по удалению ПМ

Уровень ампутации пальца у 12 (30 %) больных приходился на среднюю треть проксимальной фаланги, а у 6 (15 %) на среднюю треть средней фаланги. 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. Результаты 5-летней выживаемости при выполнении этой операции были выше, чем при экзартикуляции всего пальца в плюсне-(пястно-)фаланговом суставе и составили – 52% (медиана  $72 \pm 20$  мес.) против 29% (медиана  $41 \pm 4$  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  $78 \pm 41$  мес. и  $54 \pm 7$  мес., соответственно, но достоверность различий не достигнута ( $p=0,8$ ). 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 лимфаденэктомия 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.

### 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. 6).



**Рисунок 6.** Распределение ПМ по гистологическому типу

В большинстве случаев 21 (52,5 %) представлен эпителиоидный клеточный 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  $3 \text{ мм}^2$ . Лимфоидная инфильтрация по степени выраженности в опухоли распределялась 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.

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 % всех исследованных случаев. 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 отсутствовала. Иммунореактивность с Phospho-Histone H3 присутствовала в 85 % при определении митотической активности. Результаты иммуногистохимического исследования ПМ представлены в таблице 3.

**Таблица 3**

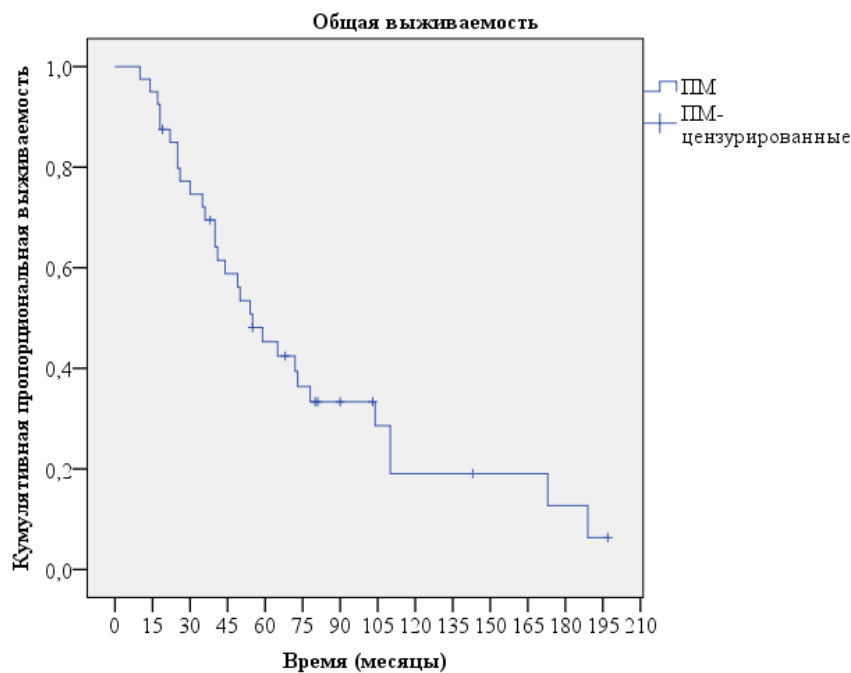
Результаты иммуногистохимического исследования ПМ

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%)

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, коррелирующая с экспрессией маркера C-kit, в остальных случаях мутации не выявлены.

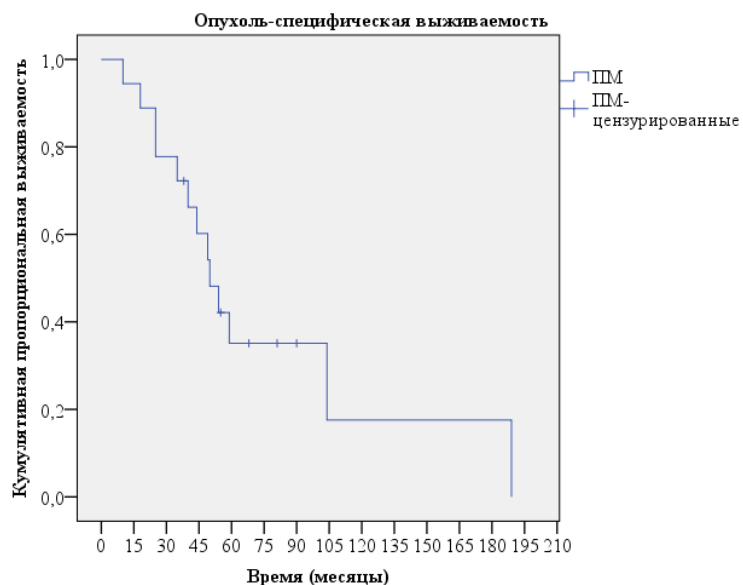
### 3.3. Отдаленные результаты хирургического лечения больных ПМ.

Показатель 5-летней общей выживаемости больных ПМ безотносительно стадии составил 47 %, при этом 10-летний рубеж пережили 20 % больных. Медиана ОВ составила 55±9,4 месяцев (95 % ДИ, 36.4-73.5) (рис.7).



**Рисунок 7.** Оценка общей выживаемости у пациентов с ПМ

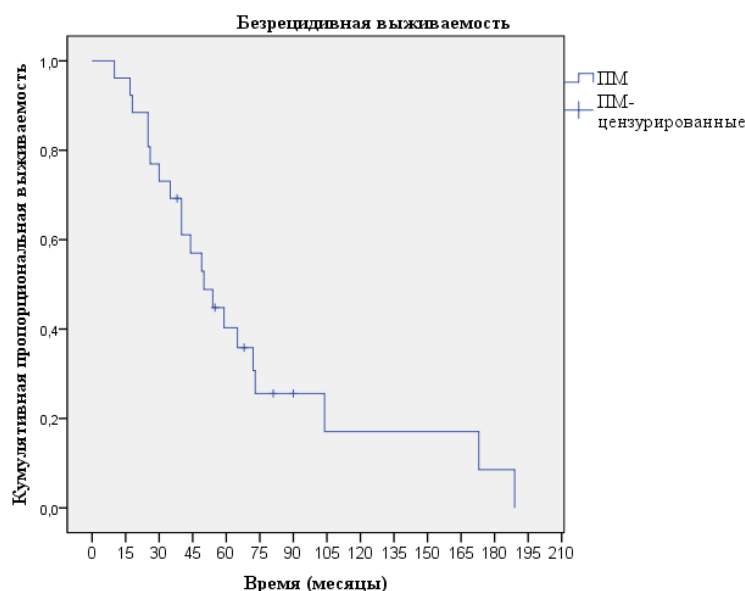
Показатель 5-летней опухоль-специфической выживаемости больных ПМ безотносительно стадии составил 37 %, при этом 10-летний рубеж пережили 18 % больных. Медиана ОСВ составила  $50 \pm 6,6$  месяцев (95 % ДИ, 36.8-63.1) (рис. 8).



**Рисунок 8.** Оценка опухоль-специфической выживаемости у пациентов с ПМ

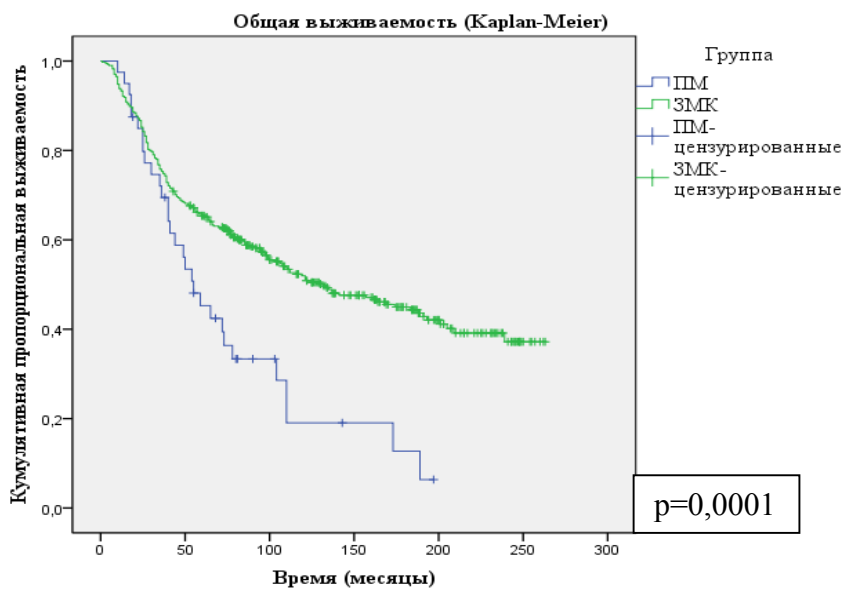
Показатель 5-летней безрецидивной выживаемости больных ПМ безотносительно стадии составил 40 %. Медиана БВ составила  $50 \pm 8,1$  месяцев (95 % ДИ, 34.0-65.9) (рис.9).



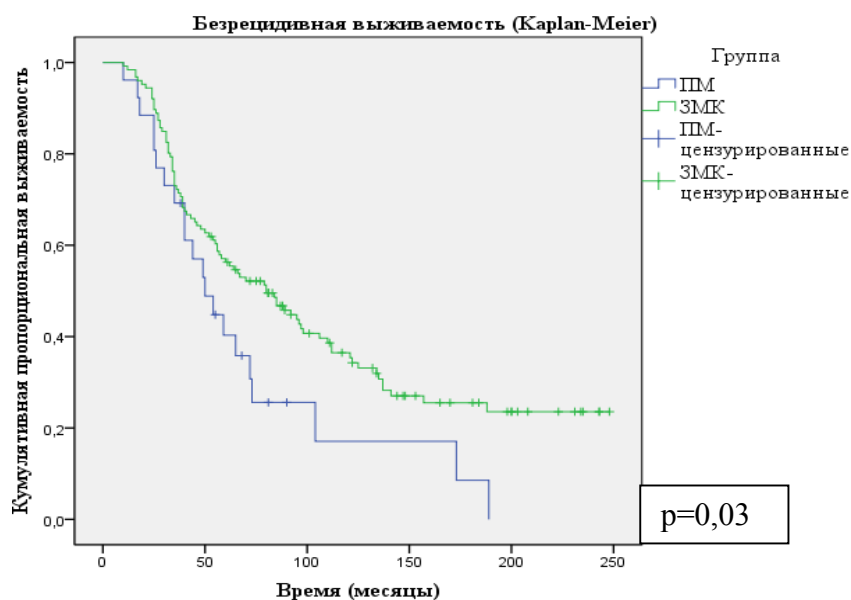


**Рисунок 9.** Оценка безрецидивной выживаемости у пациентов с ПМ

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. 10), а показатель 5-летней безрецидивной выживаемости безотносительно стадии составил 59% (при ПМ – 40%,  $p=0,03$ ) (рис.11).

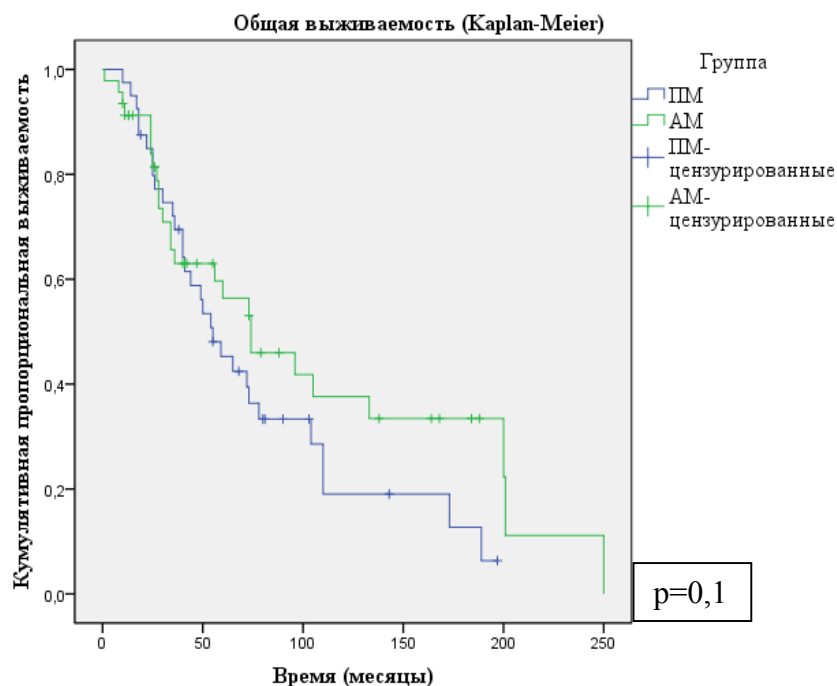


**Рисунок 10.** Общая выживаемость больных в группах ПМ и ЗМК

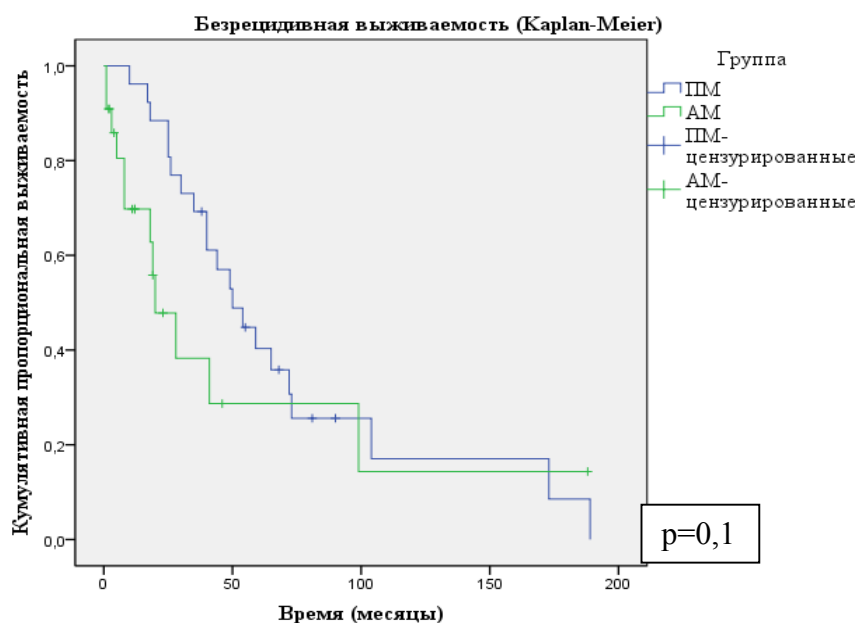


**Рисунок 11.** Безрецидивная выживаемость больных в группах ПМ и ЗМК

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.12), а показатель 5-летней безрецидивной выживаемости безотносительно стадии составил 30% (при ПМ – 40%,  $p=0,1$ ) (рис.13).



**Рисунок 12.** Общая выживаемость больных в группах ПМ и АМ



**Рисунок 13.** Безрецидивная выживаемость больных в группах ПМ и АМ

### 3.4. Клинико-морфологические факторы прогноза у больных ПМ

В качестве факторов прогноза заболевания рассмотрены клинико-морфологические признаки. Для определения наиболее значимых использованы методы однофакторного и многофакторного анализа. Для полной оценки воздействия независимых факторов на показатели выживаемости после лечения проведен многофакторный анализ с использованием регрессионной модели пропорциональных интенсивностей Кокса (Cox). Влияние значимых факторов прогноза представлены в таблице 4.

**Таблица 4**

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

Оптимальный алгоритм диагностики своевременного выявления ПМ должен быть основан на анамнестических данных, клиническом проявлении заболевания, результатах морфологического исследования измененного участка ногтевой фаланги пальца (рис. 14).



**Рисунок 14.** Алгоритм диагностики ПМ

## Выводы

1) Удельный вес оперированных больных ПМ за период с 1991 по 2015 г. составил 1,6% (40 из 2500 больных). Наиболее важными клинико-морфологическими особенностями, характеризующими ПМ, являются значительная длительность анамнеза (у большинства пациентов от 1 до 3 лет), появление опухоли de novo (80%), патогномичный признак Хатчинсона (32,5%), локализация новообразования преимущественно на пальцах нижних конечностей (75,5%), преимущественное поражение ногтевой фаланги больших пальцев (72,5%), преобладание акраль-но-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 средней фаланги пальца как операцию выбора при ПМ. Выполнение этой операции максимизирует функциональную способность конечности и улучшает тем самым качество жизни пациента.

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

## Практические рекомендации

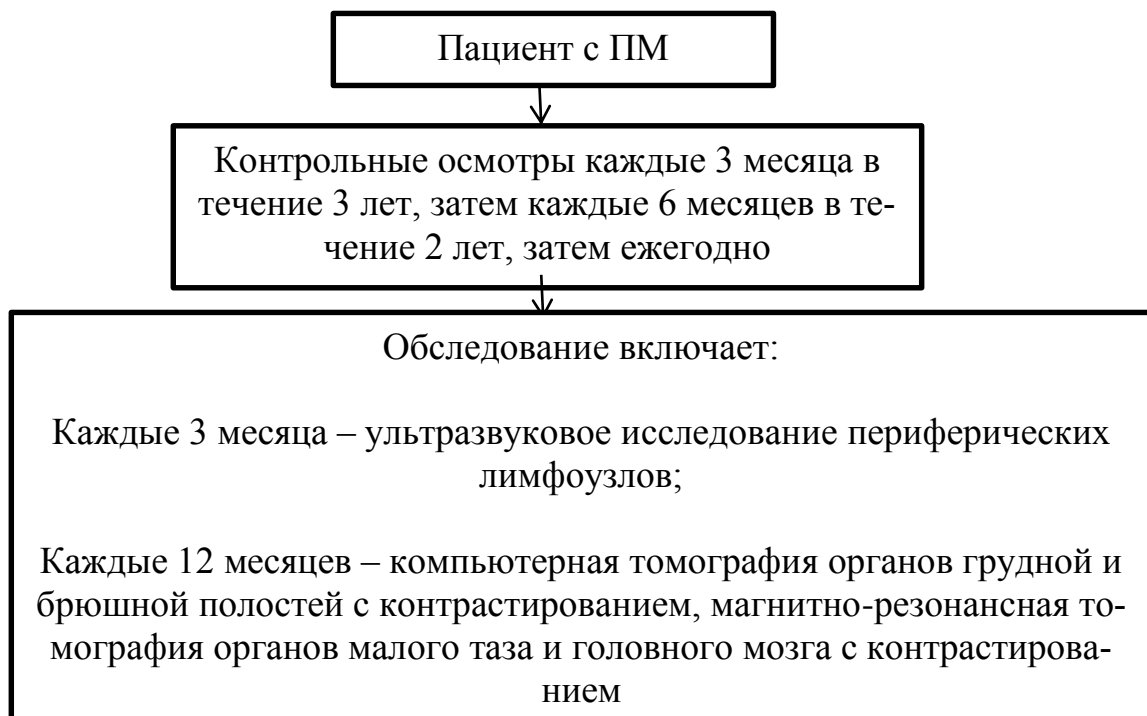
1) Операцией выбора при локализованной ПМ является ампутация на уровне средней

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. 15).



### Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Гафтон Г.И., Семилетова Ю.В., Анисимов В.В., Гельфонд М.Л., Мяснянкин М.Ю., Новик А.В., Нехаева Т.Л., Балдуева И.А., Гафтон И.Г. Фотодинамическая терапия в хирургическом лечении больных меланомой кожи // Сибирский онкологический журнал. – 2013. – № 4 (58). – С. 23–27.
2. Семилетова Ю.В., Гафтон Г.И., Анисимов В.В., Гафтон И.Г., Мяснянкин М.Ю. Сравнительная оценка хирургических подходов к лечению больных меланомой кожи // Вопросы онкологии –2015. – Т.61. – №3. – С. 387–392.
3. Мяснянкин М.Ю., Гафтон Г.И., Анисимов В.В., Семилетова Ю.В. Клинические особенности акральнолентигинозной злокачественной меланомы // Сборник научных трудов Белые ночи - 2015. 1-й российский онкологический научно-образовательный форум с международным участием – Санкт-Петербург, 2015. – С. 281–282.
4. Мяснянкин М.Ю., Гафтон Г.И., Анисимов В.В., Мацко Д.Е., Семилетова Ю.В., Гафтон И.Г. Акральная лентигинозная меланома: современное состояние проблемы // Вопросы онкологии –2015. – Т.61. – №4. – С. 563–570.
5. Мяснянкин М.Ю., Гафтон Г.И., Анисимов В.В., Семилетова Ю.В., Гафтон И.Г. Подногтевая меланома. Особенности клиники, диагностики, лечения // Вопросы онкологии –2016. – Т.62. – №3. – С.474–479.
6. Иванцов А.О., Мяснянкин М.Ю., Гафтон Г.И., Анисимов В.В., Клещев М.А., Шелехова К.В., Мацко Д.Е. Оценка статуса C-kit, BRAF, ALK иммуногистохимическим методом в подногтевой меланоме // Сборник научных трудов Белые ночи - 2016. 2-й российский онкологический научно-образовательный форум с международным участием – Санкт-Петербург, 2016. – С. 214–215.

## **Благодарность**

Автор выражает сердечную благодарность своему научному руководителю д.м.н. Валентину Вадимовичу Анисимову за оказание помощи и передачу профессиональных тонкостей научной работы.

Приношу глубокую благодарность за практическую помощь в выполнении диссертационной работы д.м.н., профессору Дмитрию Евгеньевичу Мацко.

Автор также благодарит коллег Научно-Исследовательского института им. проф. Н.Н. Петрова за систематическую помощь и неоценимую моральную поддержку.