

Кыргызстандын саламаттык сактоо
илимий-практикалык журналы
2022, no 1, б. 149-157

Здравоохранение Кыргызстана
научно-практический журнал
2022, № 1, с. 149-157

Health care of Kyrgyzstan
scientific and practical journal
2022, no 1, pp 149-157

УДК 616-006.6

Азиялык адамдардын акралдык меланомасын эрте диагнозунун маселелери, аларды чечүүнүн мүмкүн жолдору

А.А. Исупова ¹, А.С. Якубов ², Р.В. Исупов ¹, М.Ю. Ланг¹

¹ Б.Н. Ельцин атындагы Кыргыз-Россия славян университети, Бишкек, Кыргыз Республикасы

² Улуттук онкология жана гематология борбору, Бишкек, Кыргыз Республикасы

Корутунду. Тери рагына чалдыгуу дүйнө жүзү боюнча тынымсыз өсүп жатат, тери рагына чалдыккандардын 90% дан ашыгы меланома менен байланышкан. Меланомада аман калуу шишиктин калыңдыгынан көз каранды. Ошондуктан, эрте аныктоо прогнозду жакшыртуу үчүн абдан маанилүү кадам болуп саналат. Акралдык меланома - алакандын, тамандардын жана тырмак төшөктөрүнүн терисинде пайда болгон меланоманын белгилүү бир түрү. Акралдык меланома - азиялыктарда меланоманын эң кеңири таралган түрү. Акралдык-лентигиноздук меланома менен ооруган бейтаптар, адатта, метастаздын жогорку ыктымалдуулугу менен оорунун өнүккөн стадиясында диагноз коюшат. Меланоманын башка түрүнө салыштырмалуу акралдык меланомада өлүмдүн көбөйгөнүн далилдер бар. Бул оорунун негизги өзгөчөлүктөрүн түшүнүүдөгү прогресске карабастан, акралдык меланоманы алгачкы этапта аныктоо кыйынчылык бойдон калууда. Азия тектүү адамдарда оорунун алгачкы стадияларында акралдык лентигиноздук меланоманы ийгиликтүү жана өз убагында диагностикалоо, АЛМ менен ооругандарды эрте аныктоо жана өз убагында дарылоо үчүн клиникалык, дерматоскопиялык, гистологиялык жана молекулярдык маалыматтарды интеграциялоо зарыл болуп калат, бул оң таасирин тийгизет. жашоо көрсөткүчү.

Негизги сөздөр: акралдык меланома, буттар, колдор, тырмак керебети, эрте диагностика, клиникалык текшерүү, дифференциалдык диагностика, меланоциттик невус, дерматоскопия, биопсия, гистологиялык изилдөө, молекулярдык изилдөөлөр.

Проблемы ранней диагностики акральной лентигинозной меланомы у лиц азиатского происхождения, возможные пути их решения

А.А. Исупова ¹, А.С. Якубов ², Р.В. Исупов ¹, М.Ю. Ланг¹

¹ Кыргызско-Российский Славянский университет им. Б.Н. Ельцина, Бишкек, Кыргызская Республика

² Национальный центр онкологии и гематологии, Бишкек, Кыргызская Республика

Резюме. Показатели заболеваемости раком кожи неуклонно растут во всем мире, причем более 90 % случаев смерти связаны с меланомой. Выживаемость при меланоме во многом зависит от толщины опухоли. Поэтому раннее выявление является наиболее важным шагом для улучшения прогноза. Акральная меланома представляет собой отдельный подтип меланомы на коже ладоней, подошв и ногтевом ложе. Это наиболее распространенный подтип меланомы у лиц азиатского происхождения. У пациентов акральную лентигинозную меланому обычно диагностируют на поздних стадиях заболевания с высокой вероятностью метастазирования. Имеются данные

Адрес для переписки:

Исупова Алена Анатольевна, 720000,
Кыргызская Республика, Бишкек, ул. Киевская, д. 44
КРСУ им. Б.Н. Ельцина
Тел.: + 996 555 678926
E-mail: alena.isupova.2015@mail.ru

Contacts:

Isupova Alena Anatolyevna, 720000,
Kyrgyz Republic, Bishkek, st. Kiev, d. 44
B.N. Yeltsin KRSU
Phone: + 996 555 678926
E-mail: alena.isupova.2015@mail.ru

Для цитирования:

Исупова А.А., Якубов А.С., Исупов Р.В., Ланг М.Ю. Проблемы ранней диагностики акральной лентигинозной меланомы у лиц азиатского происхождения, возможные пути их решения. Здравоохранение Кыргызстана 2022, №1, с. 149-157. doi. 10.51350/zdrav kg20223122149

Citation:

Isupova A.A., Yakubov A.S., Isupov R.V., Lang M.Yu. Problems of early diagnosis of acral melanoma in asian persons possible ways to solve them. Health care of Kyrgyzstan 2022, No. 1, pp. 149-157. doi.10.51350/zdravkg20223122149

о повышенной смертности при акральных меланомах по сравнению с другими подтипами меланом. Несмотря на прогресс в понимании ключевых особенностей этого заболевания, диагностика акральной меланомы на ранней стадии все еще остается сложной задачей. На ранних стадиях заболевания, особенно у лиц азиатского происхождения возникает необходимость интеграции клинических, дерматоскопических, гистологических и молекулярных данных для успешной и своевременной диагностики акральной лентигинозной меланомы. Межпрофессиональное взаимодействие способствует раннему выявлению и своевременному лечению пациентов с акральной лентигинозной меланомой, что положительно отражается на уровне выживаемости.

Ключевые слова: акральная меланома, стопы, кисти, ногтевое ложе, ранняя диагностика, клиническое исследование, дифференциальная диагностика, меланоцитарный невус, дерматоскопия, биопсия, гистологическое исследование, молекулярные исследования.

Problems of early diagnosis of acral melanoma in asian persons, possible ways to solve them

A.A. Isupova ¹, A.S.Yakubov ², R.V. Isupov ¹, M.Yu. Lang ¹

¹ B.N. Yeltsin Kyrgyz-Russian Slavonic University, Bishkek, Kyrgyz Republic

² National Center for Oncology and Hematology, Bishkek, Kyrgyz Republic

Abstract. Skin cancer rates are steadily increasing worldwide, with more than 90% of skin cancer deaths associated with melanoma. Survival in melanoma largely depends on the thickness of the tumor. Therefore, early detection is the most important step to improve prognosis. Acral melanoma is a distinct subtype of melanoma that occurs on the skin of the palms, soles, and nail beds. Acral melanoma is the most common subtype of melanoma in Asians. Patients with acral lentiginous melanoma are usually diagnosed at an advanced stage of the disease with a high likelihood of metastasis. There is evidence of increased mortality in acral melanomas compared with other subtypes of melanoma. Despite progress in understanding the key features of this disease, diagnosing acral melanoma at an early stage remains a challenge. In the early stages of the disease in people of Asian origin, it becomes necessary to integrate clinical, dermatoscopic, histological and molecular data for the successful and timely diagnosis of acral lentiginous melanoma early detection and timely treatment of patients with ALM, which will positively affect the survival rate.

Key words: acral melanoma, feet, hands, nail bed, early diagnosis, clinical examination, differential diagnosis, melanocytic nevus, dermatoscopy, biopsy, histological examination, molecular studies.

Введение

Показатели заболеваемости раком кожи неуклонно растут во всем мире, причем более 90 % случаев смерти от рака кожи связано с меланомой [1]. Выживаемость при меланоме во многом зависит от толщины опухоли [2.]. Поэтому раннее выявление является наиболее важным шагом для улучшения прогноза. Акральная меланома представляет собой отдельный подтип меланомы на коже ладоней, подошв и ногтевом ложе [3]. ALM является наиболее распространенным подтипом меланомы, обнаруживаемым у пациентов азиатского происхождения [4]. Пациентов с ALM обычно диагностируют на поздних стадиях заболевания с толстой и изъязвленной первичной опухолью и высокой вероятностью метастазирования [5,6]. Несмотря на прогресс в понимании ключевых особенностей этого заболевания, диагностика ALM на ранней стадии все еще остается сложной задачей [7].

Актуальность

Имеются данные о повышенной смертности при акральных меланомах по сравнению с другими подтипами меланомы [8,9,10]. Акральная меланома наиболее часто встречается у представителей азиатских народов [11]. Пятилетняя выживаемость коррелирует с этической принадлежностью и с цветом кожи – чем темнее кожа, тем ниже выживаемость [12]. ALM часто связана с поздним и ошибочным диагнозом по причине необычной клинической картины и более высокой частоты меланоза, чем при других подтипах меланом [13, 14].

На территории Кыргызстана нет соответствующих данных по ALM, что послужило толчком для более детального изучения данного вопроса.

Стратегия поиска

При подготовке данного обзора, статьи были идентифицированы с помощью поиска по фразам в PubMed, Embase, Google Scholar, CrossRef, Web

of Science, MEDLINE и Cochrane Library акральная лентигозная меланома, акральная лентигозная меланома у лиц азиатского происхождения, эпидемиология, клиника, дерматоскопические признаки, гистопатология, выживаемость, ранняя диагностика, иммуногистохимия акральных лентигозных меланом. Дальнейшие релевантные ссылки были найдены из отобранных статей. Были прочитаны все оригинальные статьи, и для всех статей был получен полный текст. Были включены все рандомизированные контролируемые испытания, обсервационные исследования, найденные при поиске.

Критериями отбора для выполнения данной работы были статьи, описывающие эпидемиологию, клинику, методы диагностики акральной лентигозной меланомы, ряд особенностей по данной тематике у лиц азиатского происхождения.

Критерии исключения явились дубликаты; статьи, в которых использовалась модель на животных, а также статьи не на английском языке.

Результаты поиска. Было проанализировано и проверено на соответствие критериям отбора 119 статьи с 1977 по 2022годы. Из них 77 статьи включены в данный обзор.

Акральная лентигозная меланома (ALM) - это разновидность меланомы, возникающая на ладонях, подошвах и ногтевом ложе [3]. Акральная меланома впервые была выделена как отдельный подтип злокачественной меланомы кожи R. Reed в 1976 г. и впервые описана группой ученых Arrington JH, Reed RJ et al. в 1977 г. [15,16] От общего числа меланом, ALM составляет 1-2% у белого населения [17,18] и 10-20% у азиатов [19].

Исследования показывают, что меланома стопы встречается от 3 до 13 раз чаще, чем меланома кисти во всех этнических группах [17]. Гистологически, этот факт во многом объясняется большей плотностью меланоцитов на стопах, чем на ладонях [20]. Повышенная нагрузка на стопы [21] и травмы [22] имеют важную этиологическую роль в развитии ALM.

Факторы риска развития меланомы можно разделить на три категории: фенотипические проявления взаимодействия ген / среда; факторы окружающей среды [23] и генетические факторы [24]. Известно, что факторы окружающей среды и экологические факторы играют не мало важную роль в развитии опухолей кожи [25]. Солнечное излучение, является серьезным фактором развития меланомы [26]. При этом акральные меланомы, как и ряд других меланом из голубых невусов, некоторых врожденных невусов; невуса Шпиц; невусов слизистых оболочек относятся к категории «несолнечных» меланом [27]. Патогенез ALM остается неясным, но было обнаружено, что генетические факторы вносят свой вклад в развитие опухоли [28]. ALM состав-

ляет до 60% всех меланом у азиатов [29.] ALM у лиц со смуглой кожей часто проявляется атипично или на поздней стадии по сравнению с пациентами европеоидной расы [30,31,32]. Таким образом, учитывая приведенные выше наблюдения, происхождение ALM может быть многофакторным, характеризующимся взаимодействием между общими генетическими вариантами малого эффекта и определенными сигналами окружающей среды [3].

Возникновение ALM возможно *de novo* в коже без каких-либо внешних изменений или в пределах меланоцитарного невуса [33].

Акральная лентигозная меланома начинает свое развитие с фазы *in situ* - диффузная лентигозная картина меланоцитарной пролиферации с различной степенью атипичии вдоль дермоэпидермального перехода [34]. На данном этапе возможны клинические и гистологические ошибки в постановке диагноза, что влечет за собой неадекватное лечение [34]. Park HS et al., 2010 описали истории болезни пациентов с ALM *in situ*: рецидив возник в области удаления меланом в одном случае через 24 месяца, в другом 7 лет после иссечения края с отступом 3 мм [34].

По мере роста и утолщения ALM становится инвазивной, когда клетки меланомы пересекают базальную мембрану и проникают в дерму. Быстрорастущая узловатая меланома может возникать внутри акральной лентигозной меланомы и пролиферировать более глубоко в коже. Толщина опухоли, измеренная по методике Бреслоу, разделена на четыре категории: 0,01–1,00 мм, 1,01–2,00 мм, 2,01–4,00 мм и >4,00 мм [35], что имеет решающее диагностическое и прогностическое значение [36].

Выживаемость акральной лентигозной меланомы ниже в сравнении с другими типами кожной меланомы [37]. Общая пятилетняя выживаемость пациентов с ALM в азиатской группе низкая (диапазон 18–60%) [38], Это связано с агрессивностью опухоли, поздней диагностикой ALM [39]; низким социально-экономическим уровнем [40]; отсутствием полного осмотра тела во время консультаций врачом первичной медико-санитарной помощи; низким интересом и недостаточным образованием в отношении рака кожи у специалистов первичного звена; несовершенство учебных программ медицинских вузов, недостаточность соответствующих знаний и онкологической настороженности у пациентов [3]. Hall KH, Rapini RP, 2022 отмечают важную роль межпрофессионального взаимодействия в своевременном осмотре и оценке пациентов с ALM [41]. Подногтевая меланома. Своеобразным клиническим вариантом ALM является подногтевая меланома описанная Hutchinson в 1886 году [42], тогда был представлен признак (Хатчинсона) - пигментацию околоногтевых тканей [5].

Наличие этого признака указывает на злока-

чественную меланому, какой бы минимальной ни была пигментация. [43]. Хотя ряд ученых оспаривают важное значение этого признака, считая его симулятором меланомы [44,45]. Наиболее частой локализацией подногтевой меланомы являются большие пальцы рук и ног [46,47].

В качестве дифференциального диагноза важно отметить, что причин, по которым может измениться цвет ногтевой пластины и околоногтевого валика, множество. Так, существует так называемые синдромы: «зеленых ногтей» (вызываемый бактерией *P. Aeguginosa*) . [48,49], «синих ногтей», часто связанный с иммунодефицитом [50]. «Синдром желтых ногтей» (YNS) - редкое заболевание, которое почти всегда возникает после 50 лет, но также наблюдалась ювенильная или семейная форма. YNS диагностируется на основании триады, связанной с пожелтением ногтей, легочными проявлениями (хронический кашель, бронхоэктазы, плевральный выпот) и лимфедемой нижних конечностей [51,52,53]. Изменение цвета ногтей с желтоватым оттенком возможно при приеме тетрациклина [54], ониходистрофиях [55], грибковой патологии [56].

Черно-коричневая пигментация ногтей (меланонихия) развивается при активации меланоцитов или из-за меланоцитарной гиперплазии [57]. К причинам меланоцитарной активации относятся заболевания соединительной ткани (склеродермия, системная красная волчанка) [58]. Диффузная меланонихия связана с более легким системным процессом [59]. Надо отметить, что меланонихия при системных и эндокринных заболеваниях (болезнь Аддисона, синдром Кушинга, гипертиреоз и акромегалия), алкаптонурии, гемосидерозе, гипербилирубинемии и порфирии, как правило, поражает несколько ногтей пальцев рук и ног и обычно проявляется либо диффузной меланонихией, либо множественными полосами [60]. Подобное изменение ногтевых пластин отмечается при воспалительных и пролиферативных заболеваниях (красный плоский лишай, псориаз) [61], под влиянием лекарственных препаратов [62] и пищевыми продуктами [63].

Продольная меланонихия также может возникать из-за активации меланоцитов немеланоцитарными доброкачественными и злокачественными опухолями [60]. К физиологическим причинам возникновения меланонихии относят расовую меланонихию и беременность [64], а количество и ширина полос увеличивается с возрастом [65]. На более поздних стадиях развития ALM часто неправильно диагностируют как травматические и диабетические язвы стопы, грибковые инфекции, бородавки [66].

Доброкачественная меланоцитарная гиперплазия встречается в виде лентиги (гнезда меланоцитов отсутствуют), и невусы (≥ 1 меланоцитарного гнезда) [64]. Лентиги наблюдаются чаще у взрослых, невусы - у детей [67,68].

Диагностика ALM осложнена за счет незначительных клинических критериев на ранних сроках заболевания [66]. Поэтому для прогноза риска малигнизации необходимо определить не только клинические, но и дерматоскопические особенности [69] продольной меланонихии с учетом критериев ABCDEF [70]. Меланому ногтевого аппарата следует заподозрить у любого пациента с меланонихией, у которого есть в анамнезе любой из следующих признаков: вовлечение одного пальца (особенно большого на руке или ноге) [71]; травма в анамнезе; развитие на четвертом десятилетии жизни или позже; отягощенный семейный анамнез (личного/семейного анамнеза меланомы или синдрома диспластического невуса); пестрые оттенки полос от коричневого до черного, шириной более 3 мм и неровными или размытыми границами; внезапное или быстрое увеличение размера пигментированной полосы считается сопоставимым с фазой радиального роста; изменение морфологии ногтевой пластины [70]. Также следует учитывать клинические и дерматоскопические особенности ALM у представителей различных рас [72].

Учитывая вышеперечисленные трудности в диагностике ALM, дерматоскопия рассматривается как лучший метод для быстрой, ранней и неинвазивной диагностики, что доказывает многоцентровые исследования организованные международным обществом дерматоскопии [73].

Основополагающая статья Rehamberger посвященная анализу картины пигментных поражений кожи, опубликованная в 1987 г. [74], проложила путь для дальнейшего развития дерматоскопической диагностики меланомы. Далее отмечается стремительная эволюция дерматоскопического метода исследования в тесной связи с клиническим и патогистологическим методами диагностики меланомы [75].

Контрольный список признаков акрального новообразования включает: неравномерное пятно, рисунок параллельных гребней, асимметрия структур, асимметрия цветов, рисунок параллельных борозд и фибриллярный рисунок [76]. При этом сложность диагностики ALM у пациентов со смуглой кожей азиатского происхождения связаны с некоторыми особенностями доброкачественных врожденных акральных пигментных поражений. Такие невусы выглядят как сильно пигментированное пятно в центральной области, часто черно-серого или сине-серого цвета, с темно-коричневыми выступами по периферии, в большинстве случаев с рисунком параллельных борозд [76]. На более поздних стадиях развития ALM структурированный рисунок кожи постепенно переходит в неравномерную диффузную пигментацию [77].

Уникальная анатомическая структура кожи ладоней и подошв [78] отражается в уникальных дерматоскопических паттернах позволяющих диф-

ференцировать акральную меланому и акральный невус [11], также определить дальнейшую стратегию наблюдений или лечения [79].

ALM характеризуется пигментацией кожи - «параллельными гребнями», а акральные невусы в основном имеют «параллельно-бороздчатый рисунок». ALM включает другие дерматоскопические паттерны: нерегулярная диффузная пигментация, определяемая как «бесструктурная, диффузная пигментация» с различными оттенками коричневого до черного цвета и без параллельного расположения пигмента; многокомпонентный паттерн, определяемый как проявляющий более одного преобладающего дерматоскопического критерия или сочетание паттернов пигментации; полиморфный сосудистый рисунок особенно заметен у амеланотической акральной меланомы [80]. Чувствительность и специфичность рисунка параллельных гребней при диагностике ранней акральной меланомы составляет 86% и 99% соответственно. [11]. В практике врача дерматолога важно различать клинические и дерматоскопические признаки врожденных и приобретенных акральных меланоцитарных невусов. Так, Roh D, et al., 2020, показали что, врожденные акральные меланоцитарные невусы более асимметричны, чем приобретенные, и чаще имеют форму запятой с преимущественным глобулярным рисунком (55,8%). При этом авторы отмечают, что врожденные ALM чаще напоминали акральную меланому, чем приобретенные, имея параллельные гребни (18,6%) и диффузную многокомпонентную пигментацию (25,6%) [81]. Детальная дерматоскопия ногтевой пластины, в том числе ее свободного края помогает определить происхождение пигментированной полосы в матрице ногтевого аппарата [82]. Так, полоса на дорсальной стороне ногтевой пластинки происходит от проксимального матрикса, тогда как пигментированная полоса на вентральной стороне ногтевой пластинки от дистального матрикса [83]. Если пигментация вырабатывается матриксом ногтя, необходимо определить вызвана она меланоцитарной активацией или пролиферацией. Количество вовлеченных пальцев является важным диагностическим признаком: если поражено более одного пальца, это, вероятно, является меланоцитарной активацией [84]. Дерматоскопическая картина, указывающая на активацию меланоцитов, представляет собой полосу на сером фоне с тонкими серовато-правильными и параллельными линиями [84]. Кроме того, дерматоскопия позволяет отличить меланоцитарную пигментацию ногтя от немеланоцитарной (подногтевой гематомы или грибковой инфекции) [85].

В некоторых случаях применяют интраоперационную дерматоскопию. Этот тип дерматоскопии более надежен и точен, чем пластиночная дермато-

скопия, и обладает высокой чувствительностью и специфичностью [86].

Гистопатология. ALM гистологически характеризуется диффузной пролиферацией крупных атипичных меланоцитов вдоль дермоэпидермального соединения с лентигонозным рисунком роста с выраженным акантозом и удлинением сетчатых гребней [80]. Для ALM характерно наличие сливных гнезд атипичных меланоцитов с большими гиперхроматическими ядрами, разбросанными в базальном слое эпидермиса, возможны признаки дермальной инвазии [87]. Ладонно-подошвенный невус Шпица встречается редко [88]. Гистологически определяется симметричная пролиферация средних и крупных эпителиоидных или веретенообразных меланоцитов с ретракционным артефактом (расщеплением), тельцами Камино и созреванием дермы без клеточного или ядерного плеоморфизма предполагает акральный невус Шпица [84, 89].

В фазе *in situ* ALM имеет плохой прогноз в связи с ее гистопатологической «неузнаваемостью» и агрессивностью биологического поведения. В этой фазе необходимо провести амплификацию генома опухоли (циклина D1) [90] и выявление опухолевых биомаркеров [91].

Таким образом, собранный материал показал:

Необходимость интеграции клинических, дерматоскопических, гистологических и молекулярных данных для успешной и своевременной диагностики акральной лентигонозной меланомы у лиц азиатского происхождения.

Межпрофессиональное взаимодействие может способствовать раннему выявлению и своевременному лечению пациентов с ALM, что положительно отразится на уровне выживаемости.

К факторам, способствующим поздней диагностике акральных меланом, относятся: низкий социально-экономический статус населения, запаздывание своевременной оценки новообразований дерматологами и онкологами, отсутствие полного осмотра поверхности тела (включая акральные зоны) во время регулярных консультаций врачами первичной медико-санитарной помощи, низкий интерес и недостаточное образование в отношении рака кожи у специалистов первичного звена; несовершенство учебных программ медицинских вузов, отсутствие соответствующих знаний и онкологической настроенности пациентов с ALM.

Жазуучулар ар кандай кызыкчылыктардын чыр жоктугун жарыялайт.

Авторы заявляют об отсутствии конфликтов интересов. The authors declare no conflicts of interest.

Литература / References

1. Kolm I, Hofbauer G, Braun RP. Hautkrebsvorsorge [Early diagnosis of skin cancer]. *Ther Umsch.* 2010;67(9):439-46. German. doi: 10.1024/0040-5930/a000077
2. Mejbil HA, Torres-Cabala CA, Milton DR, Ivan D, Feldmeyer L, Namikawa K, Nagarajan P, Tetzlaff MT, Curry JL, Ross MI, Hwu WJ, Prieto VG, Aung PP. Prognostic significance of acral lentiginous histologic type in T1 melanoma. *Mod Pathol.* 2021 Mar;34(3):572-583. doi: 10.1038/s41379-020-0641-x
3. Basurto-Lozada P, Molina-Aguilar C, Castaneda-Garcia C, et al. Acral lentiginous melanoma: Basic facts, biological characteristics and research perspectives of an understudied disease. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2021;34(1):59-71. doi:10.1111/pcmr.12885
4. Hogue L., Harvey V.M. Basal Cell Carcinoma, Squamous Cell Carcinoma, and Cutaneous Melanoma in Skin of Color Patients. *Dermatol.Clin.* 2019;37(4):519-526.
5. Ozdemir F, Errico MA, Yaman B, Karaarslan I. Acral lentiginous melanoma in the Turkish population and a new dermoscopic clue for the diagnosis. *Dermatol Pract Concept.* 2018;8(2):140-148. doi:10.5826/dpc.0802a14
6. Elefanti L, Zamuner C, Del Fiore P, Stagni C, Pellegrini S, Dall'Olmo L, Fabozzi A, Senetta R, Ribero S, Salmaso R, Mocellin S, Bassotto F, Cavallin F, Tosi AL, Galuppini F, Dei Tos AP, Menin C, Cappellesso R. The Molecular Landscape of Primary Acral Melanoma: A Multicenter Study of the Italian Melanoma Intergroup (IMI). *Int J Mol Sci.* 2021 Apr 7;22(8):3826. doi: 10.3390/ijms22083826
7. Goydos JS, Shoen SL. Acral Lentiginous Melanoma. *Cancer Treat Res.* 2016;167:321-9. doi: 10.1007/978-3-319-22539-5_14
8. Saida T, Miyazaki A, Oguchi S, Ishihara Y, Yamazaki Y, Murase S, et al. Significance of dermoscopic patterns in detecting malignant melanoma on acral volar skin: results of a multicenter study in Japan. *Arch Dermatol* 2004; 140: 1233-1238. doi: 10.1001/archderm.140.10.1233Fortin P.T.,
9. Freiberg A.A., Rees R., Sondak V.K., Johnson T.M. Malignant melanoma of the foot and ankle. *J. Bone Jt. Surg.* 1995;77:1396–1403. doi: 10.2106/00004623-199509000-00016
10. Howard MD, Xie C, Wee E, Wolfe R, McLean CA, Kelly JW, Pan Y. Acral lentiginous melanoma: differences in survival compared with other subtypes. *Br J Dermatol.* 2020 Apr;182(4):1056-1057. doi: 10.1111/bjd.18620.
11. Saida T, Koga H, Uhara H. Key points in dermoscopic differentiation between early acral melanoma and acral nevus. *J Dermatol.* 2011;38(1):25-34. doi: 10.1111/j.1346-8138.2010.01174.x.
12. Byrd KMWilson DCHoyler SSPeck GL Advanced presentation of melanoma in African Americans. *J Am Acad Dermatol* 2004;50 (1) 21- 24
13. Phan A, Dalle S, Touzet S, Ronger-Savlé S, Balme B, Thomas L. Dermoscopic features of acral lentiginous melanoma in a large series of 110 cases in a white population. *Br J Dermatol.* 2010 Apr;162(4):765-71. doi: 10.1111/j.1365-2133.2009.09594.x. Epub 2009 Nov 18. PMID: 19922528.
14. Desai A, Ugorji R, Khachemoune A. Acral melanoma foot lesions. Part 1: epidemiology, aetiology, and molecular pathology. *Clin Exp Dermatol.* 2017 Dec;42(8):845-848. doi: 10.1111/ced.13243
15. Bradford PT, Goldstein AM, McMaster ML, Tucker MA. Acral lentiginous melanoma: incidence and survival patterns in the United States, 1986-2009. *Arch Dermatol.* 2009;145(4):427-434. doi:10.1001/archdermatol.2008.609
16. Arrington JH, Reed RJ, Ichinose H, Kremenz ET. Plantar lentiginous melanoma: A distinctive variant of human cutaneous malignant melanoma. *Am Journal of Surgical Pathology.* 1977;1(2):131–143.
17. Durbec F., Martin L., Derancourt C., Grange F. Melanoma of the hand and foot: Epidemiological, prognostic and genetic features. A systematic review. *Br. J. Dermatol.* 2012;166:727–739. doi: 10.1111/j.1365-2133.2011.10772.x 9-12
18. Markovic SN, Erickson LA, Rao RD, Weenig RH, Pockaj BA, Bardia A, Vachon CM, Schild SE, McWilliams RR, Hand JL, Laman SD, Kottschade LA, Maples WJ, Pittelkow MR, Pulido JS, Cameron JD, Creagan ET; Melanoma Study Group of the Mayo Clinic Cancer Center. Malignant melanoma in the 21st century, part 1: epidemiology, risk factors, screening, prevention, and diagnosis. *Mayo Clin Proc.* 2007 Mar;82(3):364-80. doi: 10.4065/82.3.364
19. Cabrera, M., Silva, V., Díaz de Medina, DJ, Hoell, B., Guglielmetti, V., Rohmann, K. et al. (1994). Estudio clinico de 113 casos de melanoma maligno . *Revista Medica de Chile* , 122 (8) , 900–906.
20. Feibleman CE, Stoll H, Maize JC. Melanomas of the palm, sole, and nailbed: a clinicopathologic study. *Cancer.* 1980 Dec 1;46(11):2492-504. doi:10.1002/1097-0142(19801201)46:11<2492::aid encr2820461130>3.0.co;2-j
21. Minagawa A, Omodaka T, Okuyama R. Melanomas and Mechanical Stress Points on the Plantar Surface of the Foot. *N Engl J Med.* 2016 Jun 16;374(24):2404-6
22. Sheen, Y.-S. , Liao, Y.-H. , Lin, M.-H. , Chen, J.-S. , Liao, J.-Y. , Tseng, Y.-J., et al. A clinicopathological analysis of 153 acral melanomas and the relevance of mechanical stress. *Scientific Reports*, 2017; 7(1), 5564.
23. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, et al. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer.* 2005;41:45–60
24. Usher-Smith JA, Emery J, Kassianos AP, Walter FM. Risk prediction models for melanoma: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23:1450–63.
25. Gruber SB, Armstrong BK. Cutaneous and ocular melanoma. In: Schottenfeld D, Fraumeni JF, editors. *Cancer Epidemiology and Prevention.* New York, NY: Oxford University Press; 2006. pp. 1196–1229.
26. Garibyan L, Fisher DE. How sunlight causes melanoma. *Curr Oncol Rep.* 2010 Sep;12(5):319-26. doi: 10.1007/s11912-010-0119-y.
27. Elder DE, Bastian BC, Cree IA, Massi D, Scolyer RA. The 2018 World Health Organization Classification of Cutaneous, Mucosal, and Uveal Melanoma: Detailed Analysis of 9 Distinct Subtypes Defined by Their Evolutionary Pathway. *Arch Pathol Lab Med.* 2020 Apr;144(4):500-522. doi: 10.5858/arpa.2019-0561-RA.
28. Fallah, M. , Pukkala, E. , Sundquist, K. , Tretli, S. , Olsen, J. H. , Tryggvadottir, L. , & Hemminki, K. (2014). Familial melanoma by histology and age: Joint data from five Nordic countries. *European Journal of Cancer*, 2014; 50(6), 1176–1183. doi: 10.1016/j.ejca.2013.12.023
29. Liu XK, Li J. Acral lentiginous melanoma. *Lancet.* 2018 Jun 9;391(10137):e21. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31071-7.]. Bello DM,

- Chou JF, Panageas KS, Brady MS, Coit DG, Carvajal RD, Ariyan CE. Prognosis of acral melanoma: a series of 281 patients. *Ann Surg Oncol*. 2013 Oct;20(11):3618-25. doi: 10.1245/s10434-013-3089-0
30. Bradford P.T. Skin Cancer in Skin of Color. *Dermatol Nurs*. 2009;21(4): 170–178].
31. Ward-Peterson M, Acuna JM, Alkhalifah MK, Nasiri AM, Al-Akeel ES, Alkhalidi TM, et al. Association between race/ethnicity and survival of melanoma patients in the United States over 3 decades: A secondary analysis of SEER data. *Medicine*. 2016;95(17):e3315.
32. Culp MB, Lunsford NB. Melanoma Among Non-Hispanic Black Americans. *Prev Chronic Dis* 2019;16:180640.
33. Oh TS, Bae EJ, Ro KW, Seo SH, Son SW, Kim IH. Acral Lentiginous Melanoma Developing during Long-standing Atypical Melanosis: Usefulness of Dermoscopy for Detection of Early Acral Melanoma. *Ann Dermatol*. 2011;23(3):400-404. doi:10.5021/ad.2011.23.3.400
34. Park HS, Cho KH. Acral lentiginous melanoma in situ: a diagnostic and management challenge. *Cancers (Basel)*. 2010;2(2):642-652. doi:10.3390/cancers2020642.
35. Breslow A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann Surg*. 1970 Nov;172(5):902-8. doi: 10.1097/0000658-197011000-00017.12885
36. Seyed Jafari SM, Lieberherr S, Cazzaniga S, Beltraminelli H, Haneke E, Hunger RE. Melanoma of the Nail Apparatus: An Analysis of Patients' Survival and Associated Factors. *Dermatology*. 2022;238(1):156-160. doi: 10.1159/000514493.
37. Liopyris K., Navarrete-Dechent C., Mancebo S.E. et al. Dermoscopic appearance of amelanotic volar melanoma compared with volar angioma. *JAMA Dermatol*. 2019;155(4):500-501. doi:10.1001/jamadermatol.2018.5487
38. Chang JW. Acral Melanoma: A Unique Disease in Asia. *JAMA Dermatol*. 2013;149(11):1272–1273. doi:10.1001/jamadermatol.2013.5941
39. Bello DM, Chou JF, Panageas KS, Brady MS, Coit DG, Carvajal RD, Ariyan CE. Prognosis of acral melanoma: a series of 281 patients. *Ann Surg Oncol*. 2013 Oct;20(11):3618-25. doi: 10.1245/s10434-013-3089-0.
40. Zell JA, Cinar P, Mobasher M, Ziogas A, Meyskens FL Jr, Anton-Culver H. Survival for patients with invasive cutaneous melanoma among ethnic groups: the effects of socioeconomic status and treatment. *J Clin Oncol*. 2008 Jan 1;26(1):66-75. doi:10.1200/JCO.2007.12.3604.
41. Hall KH, Rapini RP. Acral Lentiginous Melanoma. 2021 Jul 28. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan–. PMID: 32644539.
42. Rigby HS, Briggs JC. Subungual melanoma: a clinico-pathological study of 24 cases. *Br J Plast Surg*. 1992 May-Jun;45(4):275-8. doi: 10.1016/0007-1226(92)90051-x
43. Mikhail GR. Hutchinson's sign. *J Dermatol Surg Oncol*. 1986 May;12(5):519-21. doi: 10.1111/j.1524-4725.1986.tb01943.x
44. DeMartinis NC, Cohen PR. Non-Melanoma-Associated Dyschromia of the Proximal Nail Fold. *Cureus*. 2016;9;8(12):e922. doi: 10.7759/cureus.922.
45. Kawabata Y, Ohara K, Hino H, Tamaki K. Two kinds of Hutchinson's sign, benign and malignant. *J Am Acad Dermatol*. 2001 Feb;44(2):305-7. doi: 10.1067/mjd.2001.112398
46. Dika E, Patrizi A, Fanti PA, Chessa MA, Reggiani C, Barisani A, Piraccini BM. The Prognosis of Nail Apparatus Melanoma: 20 Years of Experience from a Single Institute. *Dermatology*. 2016;232(2):177-84. doi: 10.1159/000441293
47. Blessing K., Kernohan N.M., Park K.G.M. Subungual malignant melanoma: Clinicopathological features of 100 cases. *Histopathology*. 1991;19:425–430. doi: 10.1111/j.1365-2559.1991.tb00232.x.
48. Geizhals S, Lipner SR. Retrospective Case Series on Risk Factors, Diagnosis and Treatment of Pseudomonas aeruginosa Nail Infections. *Am J Clin Dermatol*. 2020 Apr;21(2):297-302. doi: 10.1007/s40257-019-00476-0.
49. Lee H, Mun JH, Cho S, Park H. Clinical analysis of Pseudomonas aeruginosa-positive and -negative green nail syndrome cases: A single center retrospective analysis. *J Dermatol*. 2021 Jul;48(7):1073-1076. doi: 10.1111/1346-8138.15832.
50. Glaser DA, Remlinger K. Blue nails and acquired immunodeficiency syndrome: not always associated with azidothymidine use. *Cutis*. 1996 ;57(4):243-4.
51. Vignes S, Baran R. Yellow nail syndrome:a review. *Orphanet J Rare Dis*. 2017 Feb 27;12(1):42. doi:10.1186/s13023-017-0594-4.
52. Tokonami A, Ohta R, Tanaka Y, Amano S, Sano C. Pericarditis With Cardiac Tamponade Mimicking Yellow Nail Syndrome in a Patient With Rheumatoid Arthritis and a Paucity of Joint Symptoms. *Cureus*. 2022 Jan 23;14(1):e21523. doi: 10.7759/cureus.21523.
53. Fukaya T, Kasai H, Saito M, Sasatani Y, Urushibara T, Sakao S. Yellow nail syndrome with massive chylothorax after esophagectomy: A case report. *Respir Med Case Rep*. 2021 Jun 12;33:101448. doi: 10.1016/j.rmcr.2021.101448.
54. Akcam M, Artan R, Akcam FZ, Yilmaz A. Nail discoloration induced by doxycycline. *Pediatr Infect Dis J*. 2005 Sep;24(9):845-6. doi: 10.1097/01.inf.0000177283.71692.56
55. Oppel T, Korting HC. Onychodystrophy and its management. *Ger Med Sci*. 2003;1:Doc02.
56. Kaur R, Kashyap B, Bhalla P. Onychomycosis--epidemiology, diagnosis and management. *Indian J Med Microbiol*. 2008 Apr-Jun;26(2):108-16
57. Jefferson J, Rich P. Melanonychia. *Dermatol Res Pract*. 2012;2012:952186. doi: 10.1155/2012/952186.
58. Skowron F, Combemale P, Faisant M, Baran R, Kanitakis J, Dupin M. Functional melanonychia due to involvement of the nail matrix in systemic lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol*. 2002 Aug;47(2 Suppl):S187-8. doi: 10.1067/mjd.2002.108494.
59. Koch K, Tikly M. Spectrum of cutaneous lupus erythematosus in South Africans with systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2019 Jul;28(8):1021-1026. doi: 10.1177/0961203319856091
60. Singal A, Bishwal K. Melanonychia: Etiology, Diagnosis, and Treatment. *Indian Dermatol Online J*. 2020;11(1):1-11. Published 2020 Jan 13. doi:10.4103/idoj.IDOJ_167_19
61. Richert B, Iorizzo M, Tosti A, André J. Nail bed lichen planus associated with onychopapilloma. 2007; 156(5) 5:1071-1072.
62. Kumar S, Dixit R, Karmakar S, Paul S. Unusual nail pigmentation following cyclophosphamide-containing chemotherapy regimen. *Indian J Pharmacol*. 2010 Aug;42(4):243-4. doi: 10.4103/0253-7613.68433
63. Daniel CR, Scher RK. Nail changes caused by systemic drugs or ingestants. *Dermatol Clin*. 1985 Jul;3(3):491-500.
64. André J, Lateur N. Pigmented nail disorders. *Dermatol Clin*. 2006;24(3):329-39.

65. Baran R, Kechijian P. Longitudinal melanonychia (melanonychia striata): diagnosis and management. *J Am Acad Dermatol.* 1989 Dec;21(6):1165-75. doi: 10.1016/s0190-9622(89)70324-8
66. Fernandez-Flores, A. , & Cassarino, D. S. Histopathological diagnosis of acral lentiginous melanoma in early stages. *Annals of Diagnostic Pathology,* 2017; 26, 64–69. 10.1016/j.anndiagpath.2016.08.005
67. Goettmann-Bonvallo S, André J, Belaich S. Longitudinal melanonychia in children: a clinical and histopathologic study of 40 cases. *J Am Acad Dermatol.* 1999 Jul;41(1):17-22. doi: 10.1016/s0190-9622(99)70399-3.
68. Yim SH, Kwon IS, Hong D, Jung KE, Lee Y, Seo YJ, Choi CW. Predictor of Subungual Melanoma against Benign Longitudinal Melanonychia: A Retrospective Cohort Study from Korea. *Ann Dermatol.* 2021 Apr;33(2):147-153. doi: 10.5021/ad.2021.33.2.147.
69. Ko D, Oromendia C, Scher R, Lipner SR. Retrospective single-center study evaluating clinical and dermoscopic features of longitudinal melanonychia, ABCDEF criteria, and risk of malignancy. *J Am Acad Dermatol.* 2019 May;80(5):1272-1283. doi: 10.1016/j.jaad.2018.08.033.
70. Levit EK, Kagen MH, Scher RK, Grossman M, Altman E. The ABC rule for clinical detection of subungual melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2000 Feb;42(2 Pt 1):269-74. doi: 10.1016/S0190-9622(00)90137-3.
71. Sawada M, Yokota K, Matsumoto T, Shibata S, Yasue S, Sakakibara A, Kono M, Akiyama M. Proposed classification of longitudinal melanonychia based on clinical and dermoscopic criteria. *Int J Dermatol.* 2014 May;53(5):581-5. doi: 10.1111/ijd.12001
72. Ezenwa E, Stein JA, Krueger L. Dermoscopic features of neoplasms in skin of color: A review. *Int J Womens Dermatol.* 2021;7(2):145-151. Published 2021 Jan 19. doi:10.1016/j.ijwd.2020.11.009
73. Braun RP, Thomas L, Dusza SW, Gaide O, Menzies S, Dalle S, Blum A, Argenziano G, Zalaudek I, Kopf A, Rabinovitz H, Oliviero M, Perrinaud A, Cabo H, Pizzichetta M, Pozo L, Langford D, Tanaka M, Saida T, Perusquia Ortiz AM, Kreuzsch J, De Giorgi V, Piccolo D, Grichnik JM, Kittler H, Puig S, Malvey J, Seidenari S, Stanganelli I, French L, Marghoob AA. Dermoscopy of acral melanoma: a multicenter study on behalf of the international dermoscopy society. *Dermatology.* 2013;227(4):373-80. doi: 10.1159/000356178.
74. Pehamberger H, Steiner A, Wolff K. In vivo epiluminescence microscopy of pigmented skin lesions. I. Pattern analysis of pigmented skin lesions. *J Am Acad Dermatol.* 1987;17:571–583. doi: 10.1016/S0190-9622(87)70239-4
75. Kittler H. Evolution of the Clinical, Dermoscopic and Pathologic Diagnosis of Melanoma. *Dermatol Pract Concept.* 2021 Jul 1;11(Suppl 1):e2021163S. doi: 10.5826/dpc.11S1a163S
76. Lallas, A. , Kyrgidis, A. , Koga, H. , Moscarella, E. , Tschandl, P. , Apalla, Z. , ... Argenziano, G. (2015). The BRAAFF checklist: A new dermoscopic algorithm for diagnosing acral melanoma. *British Journal of Dermatology,* 173(4), 1041–1049.
77. Saida T, Koga H. Dermoscopic patterns of acral melanocytic nevi: their variations, changes, and significance. *Arch Dermatol.* 2007 Nov;143(11):1423-6. doi: 10.1001/archderm.143.11.1423.
78. Wawrzynkiewicz M, Pastuszcak M, Chlebicki M, Wojas-Pelc A. Acral melanocytic nevi in the Polish population: prevalence, clinical characteristics and dermoscopic patterns. *Postepy Dermatol Alergol.* 2019 Oct;36(5):581-588. doi: 10.5114/ada.2018.77500.
79. Han B, Hur K, Ohn J, Lim SS, Mun JH. Acral lentiginous melanoma in situ: dermoscopic features and management strategy. *Sci Rep.* 2020 Nov 25;10(1):20503. doi: 10.1038/s41598-020-77425-z.
80. Darmawan CC, Jo G, Montenegro SE, Kwak Y, Cheol L, Cho KH, Mun JH. J Am Acad Dermatol. Early detection of acral melanoma: A review of clinical, dermoscopic, histopathologic, and molecular characteristics.2019; 81(3):805-812.
81. Roh D, Shin K, Kim WI, Yang MY, Lee WK, Kim HS, Ko HC, Kim BS, Kim MB. Comparison of dermoscopic features between congenital and acquired acral melanocytic nevi in Korean patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2020 May;34(5):1004-1009. doi: 10.1111/jdv.16089.
82. Braun RP, Baran R, Saurat JH, Thomas L. Surgical Pearl: Dermoscopy of the free edge of the nail to determine the level of nail plate pigmentation and the location of its probable origin in the proximal or distal nail matrix. *J Am Acad Dermatol.* 2006 Sep;55(3):512-3. doi: 10.1016/j.jaad.2005.09.032
83. Jellinek N. Nail matrix biopsy of longitudinal melanonychia: diagnostic algorithm including the matrix shave biopsy. *J Am Acad Dermatol.* 2007 May;56(5):803-10. doi: 10.1016/j.jaad.2006.12.001
84. Starace M, Alessandrini A, Brandi N, Piraccini BM. Use of Nail Dermoscopy in the Management of Melanonychia: Review. *Dermatol Pract Concept.* 2019 ;9(1):38-43. doi: 10.5826/dpc.0901a10
85. Tosti A, Piraccini BM, de Farias DC. Dealing with melanonychia. *Semin Cutan Med Surg.* 2009;28(1):49–54.
86. Hirata SH, Yamada S, Enokihara MY, et al. Patterns of nail matrix and bed of longitudinal melanonychia by intraoperative dermoscopy. *J Am Acad Dermatol.* 2011;65(2):297–303.
87. Xavier-Júnior JC, Munhoz T, Souza V, de Campos EB, Stolf HO, Marques ME. Focal invasiveness in complete histological analyses of a large acral lentiginous melanoma. *Diagn Pathol.* 2015 Jun 20;10:73. doi: 10.1186/s13000-015-0307-z
88. Montenegro Jaramillo SE, Jo G, Darmawan CC, Lee C, Mun JH. Dermoscopic findings of Spitz nevus on acral volar skin. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2019 Nov-Dec;85(6):629-632. doi: 10.4103/ijdv.IJDVL_728_18
89. Wiedemeyer K, Guadagno A, Davey J, Brenn T. Acral spitz nevi: A clinicopathologic study of 50 cases with immunohistochemical analysis of P16 and P21 expression. *Am J Surg Pathol* 2018;42:821-7.
90. Yamaura M, Takata M, Miyazaki A, Saida T. Specific dermoscopy patterns and amplifications of the cyclin D1 gene to define histopathologically unrecognizable early lesions of acral melanoma in situ. *Arch. Dermatol.* 2005;141:1413–1418. doi: 10.1001/archderm.141.11.1413
91. Zeng W, Zhang W, Feng J, He X, Lu H. Expression of OPN3 in acral lentiginous melanoma and its associated with clinico-histopathologic features and prognosis. *Immun Inflamm Dis.* 2021 Sep;9(3):840-850. doi: 10.1002/iid3.438
92. Puglisi R, Bellenghi M, Pontecorvi G, Pallante G, Carè A, Mattia G. Biomarkers for Diagnosis, Prognosis and Response to Immunotherapy in Melanoma. *Cancers (Basel).* 2021 Jun 9;13(12):2875. doi: 10.3390/cancers13122875

Авторы:

Исупова Алена Анатольевна, кандидат медицинских наук, старший преподаватель кафедры дерматовенерологии и фтизиатрии Кыргызско-Российского Славянского университета им. Б.Н. Ельцина, Бишкек, Кыргызская Республика;

Якубов Алмаз Салиевич, врач – онколог, Национального центра онкологии и гематологии, Бишкек, Кыргызская Республика;

Исупов Роман Вячеславович, аспирант, Кыргызско-Российского Славянского университета им. Б.Н.Ельцина, Бишкек, Кыргызская Республика;

Ланг Мария Юрьевна, ординатор кафедры дерматовенерологии и фтизиатрии Кыргызско-Российского славянского университета, Бишкек, Кыргызская Республика.

Authors:

Isupova Alena Anatolyevna, Candidate of Medical Sciences, B.N. Yeltsin Kyrgyz-Russian Slavonic University, Senior Lecturer of the Department of Dermatovenereology and Phthysiology, Bishkek, Kyrgyz Republic;

Yakubov Almaz Salievich, oncologist, National Center Oncology and Hematology, Bishkek, Kyrgyz Republic;

Isupov Roman Alekeslavovich, PhD student, B.N. Yeltsin Kyrgyz-Russian Slavonic University, Bishkek, Kyrgyz Republic;

Lang Maria Yuryevna, Resident, Department of Dermatovenereology and Phthysiology, Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyz Republic.

Поступила в редакцию 22.03.2022

Принята к печати 14.04.2022

Received 22.03.2022

Accepted 14.04.2022