

УДК 616

МЕТАСТАЗЫ МЕЛАНОМ КОЖИ РЕДКИХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ© 2005 г. *Е.М. Непомнящая, Т.Н. Гудикова*

The paper literary data and our own observations of rare forms of metastazing of skin melanoma (intestinal mucosa, breast, uterine leiomyoma, ovaries, kidney).

Вопросы метастазирования злокачественных опухолей являются одной из ведущих проблем онкологии. Привлекает внимание возможность метастазирования опухолей в одни органы и ткани и отсутствие или редкое метастазирование в другие. Меланома — одна из наиболее часто метастазирующих опухолей.

Основными этапами опухолевой инвазии и метастазирования являются деграция внеклеточного матрикса и адгезия опухолевых клеток и их последующая миграция. Этот процесс сложен и включает ряд межклеточных взаимодействий опухолевых клеток, клеток хозяина и внеклеточного матрикса. Нарушения межклеточных взаимодействий делают опухолевую клетку способной к успешному метастазированию.

Метастазирование зависит от координированной экспрессии протеолитических ферментов и молекул адгезии. Установлена решающая роль матриксных металлопротеиназ (семейство протеолитических ферментов, участвующих в деграции внеклеточного матрикса) ММП-1, ММП-3, ММП-9 и их ингибиторов в формировании метастазов меланомы. Экспрессия металлопротеиназ позволяет раковым клеткам внедряться в окружающую ткань, метастазировать и способствовать неоангиогенезу [1–3].

Для роста и гематогенного метастазирования опухолевых клеток необходимо также развитие кровеносных сосудов как внутри опухоли, так и возле нее [4]. Фактор роста эндотелия сосудов (ФРЭС, VEGF) — это наиболее важный, определяющий ангиогенез, осуществляет размножение клеток эндотелия и увеличивает проницаемость сосудов. Последнее обстоятельство играет существенную роль в канцерогенезе и диссеминации опухолевых клеток.

Рецидив после первичного хирургического лечения меланомы I–II стадии, по данным большинства авторов, составляет 20 %. Удастся выявить определенную закономерность в последовательности развития и направленности метастазирования: первой и наиболее частой его зоной является кожа, подкожная клетчатка и лимфатические узлы, составляя при возникновении или через небольшой промежуток времени 59 %. Одновременное метастазирование в легкие увеличивает этот процент до 95. Но изолированное поражение легких составляет не более 11–18 %. Оно, как правило, множественное и хирургическому лечению не подлежит. Внутривисцеральное метастазирование не превышает 29,4 %, на изолированное поражение печени приходится лишь 2,5–3,0 % [5].

Однако встречаются случаи «нетрадиционных» метастазов меланомы. Приводим некоторые литературные данные.

У больного 45 лет широко иссекли пигментное образование на коже лба. Гистологически — меланома IV уровня инвазии, толщиной 3,8 мм. Опухоль содержала эпителиоидные и веретеноклеточные элементы. Через год иссечен локальный рецидив. Еще через 6 месяцев обнаружили уплотнение в левой околоушной железе. При аспирационной биопсии тонкой иглой получено заключение: реактивная лимфоидная гиперплазия с фиброзом. В связи с отсутствием эффекта от консервативного лечения выполнена паротидэктомия. Установлен метастаз десмопластической меланомы. При пересмотре цитологических препаратов выявили редко встречающиеся веретенообразные клетки с умеренновыраженной атипией на фоне гетерогенных лимфоидных клеток. Пигмент в цитоплазме и внутриядерные включения не обнаружены. Данные подтверждены иммуногистохимическими исследованиями. Авторы подчеркивают, что при учете особенностей анамнеза и цитологической картины правильное цитологическое заключение могло быть сделано сразу после аспирационной биопсии [6].

Представлены результаты цитологического исследования биоптатов, полученных при аспирационной биопсии тонкой иглой и иммуногистохимического исследования у 21 больной с метастатическим поражением меланомой молочной железы. В 17 (81 %) из 21 случая клетки характеризовались эпителиоидными свойствами [7].

Дается первое описание гематоподобных подкожных метастазов меланомы, диагностированных у больной меланомой кожи 33 лет, развившейся на фоне наследственных пигментных невусов. Спустя 3 года после удаления первичной опухоли у больной отмечено появление спонтанной гематомы на передней поверхности грудной клетки. Еще через 2 недели на месте гематомы пальпировались узловые образования. При гистологическом исследовании подкожные узлы были расценены как метастазы меланомы [8].

Описано 5 наблюдений метастатического поражения меланомой сердца. Всего имелось 314 больных меланомой кожи с метастазами во внутренние органы. Одна больная 53 лет внезапно умерла во время проведения первого курса химиотерапии. На аутопсии обнаружены множественные метастазы в сердце, несмотря на то, что никаких клинических признаков сердечной патологии не выявлялось. На этом примере авторы указывают на необходимость включения сердца в процесс обследования [9].

Все вышеизложенное показывает, что изучение процессов метастазирования меланомы кожи актуально.

Мы располагаем 13 собственными наблюдениями метастазов меланомы кожи редких локализаций: в слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта – 5, яичники – 3, молочную железу – 2, лейомиому тела матки – 1, почку и околопочечную клетчатку – 2. Приводим некоторые из них.

У больного Ю. 38 лет в 1989 г. во время травмы «произошло» удаление «родинки» лопаточной области. Через несколько месяцев появились увеличенные лимфатические узлы левой подкрыльцовой области. Проведена химиотерапия (метотрексат, тио-гэф) и ДГТ на лимфоузлы с последующей лимфаденэктомией. Удален опухолевый узел 9,5 см в диаметре. При гистологическом исследовании – метастаз меланомы с резко выраженными дистрофическими изменениями в клетках опухоли, обширные участки некроза. Через 2 года (1991 г.) появилась клиника тонкокишечной непроходимости, в связи с чем выполнена левосторонняя гемиколонэктомия и резекция тощей кишки. В тощей кишке в средней части препарата располагался опухолевый узел 12 см в диаметре, мягкой консистенции грязно-серого цвета, с бугристыми разрастаниями. Опухоль обтурировала просвет кишки. При гистологическом исследовании опухоль расценена как низкодифференцированная аденокарцинома с инвазией мышечного слоя. Через 1 год (1992 г.) у больного повторно возникла клиника тонкокишечной непроходимости, произведена резекция тонкой кишки. При гистологическом исследовании высказано мнение о метастазе меланомы в слизистую кишечника с инвазией слоев стенки кишки. При пересмотре гистопрепаратов метастазов в лимфатические узлы, опухоли тонкой кишки, удаленной ранее, и последних гистопрепаратов установлено, что опухоль имела однотипное строение, т.е. это тоже был метастаз беспигментной меланомы в слизистую тонкой кишки.

В следующем наблюдении у больного Р. 38 лет удалена меланома кожи левой надключичной области с последующей ДГТ. Через 3 года появились жалобы на примесь крови и слизи в кале. Произведено эндоскопическое исследование кишечника, при котором в ректосигмоидном отделе обнаружена опухоль синюшно-белого цвета, мягкой консистенции, кровоточащая при дотрагивании. Взята биопсия. При гистологическом исследовании опухоль имела строение меланомы с большим количеством пигмента меланина. Учитывая клинические данные, опухоль расценена как метастаз меланомы в слизистую оболочку толстой кишки. В последующем произведена попытка удаления опухоли. Во время лапоротомии обнаружены множественные метастазы в печень. Случай признан неоперабельным.

Особый интерес представляет наблюдение больного Ш. 68 лет. Имелась опухоль мягких тканей спины округлой формы мягкоэластичной консистенции 5,5 см в диаметре. Гистологическое исследование позволило поставить диагноз полиморфноклеточной липосаркомы. Однако в дальнейшем выяснено, что в коже было пигментное образование, которое гистологическому исследованию не подвергалось. Через 3 года появилась клиника поражения желудка и кишечника опухолью. Произведена дис-

тальная резекция желудка и правосторонняя гемиколэктомия.

В слизистой желудка обнаружено опухолевое образование 8×12 см, серовато-бурого цвета, мягкой консистенции, прорастающее через всю стенку желудка (рис. 1а). При гистологическом исследовании диагностирована опухоль, имеющая строение метастаза меланомы. Клетки опухоли были крупные, полиморфные, напоминали эпителиоподобные. В некоторых опухолевых клетках имелся бурый пигмент меланин.

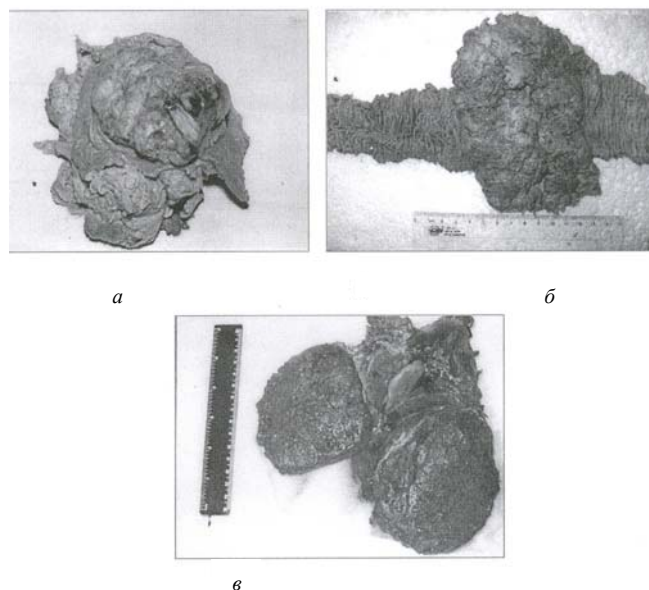


Рис. 1. Макроскопический вид метастазов меланомы кожи:

а – метастазы в желудок; б – метастаз в тощую кишку; в – метастаз в надпочечник

У больного Б. 34 лет диагностирована тонкокишечная непроходимость. Произведена лапаротомия, во время которой диагностирована опухоль. Выполнена резекция кишки. В средней части тощей кишки – опухоль серовато-розового цвета, размером 10×12 см, прорастающая через все слои стенки кишки (рис. 1б). При гистологическом исследовании опухоль строила розеткоподобные структуры, располагалась вокруг сосудов. Клетки опухоли были богаты хроматином, имели 2–3 ядрышка, содержали большое количество патологических митозов (рис. 2а). Высказано мнение о метастазе меланомы. В дальнейшем выяснено, что 5 лет назад удалено кровоточащее образование кожи левой подмышечной области, темно-коричневого цвета. Гистологическое исследование не произведено. Данное наблюдение еще раз подчеркивает необходимость морфологического исследования любых опухолей.

У двух пациенток через 8 месяцев и 13 лет после удаления первичного очага меланомы с последующей химио-лучевой терапией диагностирована опухоль яичников. Опухоли яичников послужили поводом для лапоротомии. Произведена пангистерэктомия. При гистологическом исследовании опухоли имели строение метастазов меланомы (рис. 2б).

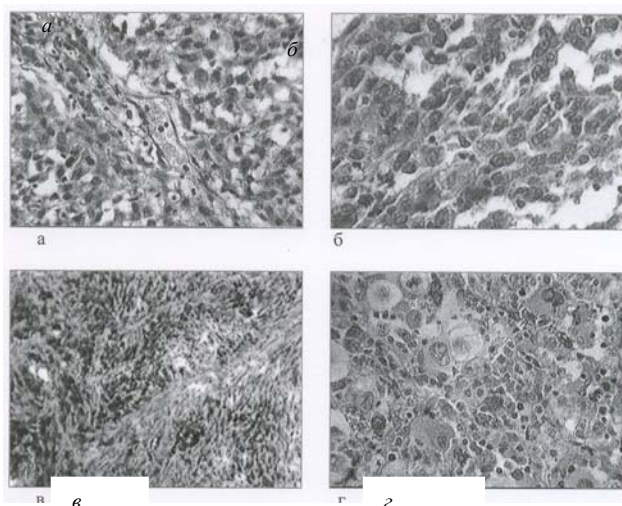


Рис. 2. Гистологическая картина метастазов меланомы кожи: а – метастаз в слизистую кишечника; б – метастаз в яичник; в – метастаз в лейомиому; г – метастаз в околопочечную клетчатку. Окраска гематоксилином и эозином; а, в – х 400; б, г – х 200

В 1 наблюдении у больной, страдавшей лейомиомой тела матки, произведена пангистерэктомия. При гистологическом исследовании диагностирован метастаз меланомы с большим количеством меланина в лейомиому (рис. 2в). Как выяснилось, в дальнейшем, 5 лет назад пациентка лечилась по поводу меланомы кожи.

В 2 наблюдениях имели место метастазы меланомы кожи в ткань почки и околопочечной клетчатки (рис. 1в, 2г). Интервал между удалением первичной опухоли и появлением метастазов составлял от 2 до 5 лет.

В 2 наблюдениях был диагностирован метастаз меланомы кожи в ткань молочной железы. В последующем, при выяснении анамнеза установлено, что имелись пигментные образования кожи. Диагностирована меланома.

Метастазирование меланомы кожи непредсказуемо, поэтому больные должны подвергаться комплексному обследованию. При повторном обращении необходимо учитывать особенности анамнеза и проявлять настороженность в отношении возможных метастазов меланомы, а не расценивать новообразование как первичную опухоль другого генеза.

Таким образом, описаны редкие формы метастазирования меланомы кожи в слизистую оболочку кишечника (органа иммуноустойчивого к метастазам), яичники и другие органы. Срок метастазирования, вероятно, обусловлен иммунным статусом организма и «дремлющими» метастазами.

Литература

1. Hofmann U.B., Westphal J.R., Van Muijen G.N.P., et al. // G. ital. dermatol. e venereol. 2001. Vol. 136. № 6. С. 435–444.
2. Koczan D., Ibraghim S., Thiesen H.J. et al. Докл. [Joint Meeting of the European Association of Dermato-Oncology (EADO) and 11 Jahrestagung Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Oncologie (ADO), Vienna, Sept. 27–29. 2001] // H+G. 2001. Vol. 76. № 9. P. 522.
3. Nikkola Johanna, Vihinen Pia, Vlaykova T. et al. // Int. J. Cancer. 2002. Vol. 97. № 4. P. 432–438.
4. Folkman J. // J. Natl. Cancer Inst. 1990. Vol. 82. P. 4–6.
5. Hofmann U., Schöffel A., Stein A., Schadendorf D. // H+G. 1999. Vol. 74. № 7–8. P. 392–398.
6. David C., Cangiarella J. F., Waisman J. et al. // Diagn. Cytopathol. 2000. Vol. 22. P. 2.
7. Filie A. C., Simsir A., Fetsch P. et al. // Acta cytol. 2002. Vol. 46. № 1. P. 13–18.
8. Török L., Kirschner A., Mari B. et al. Докл. [Joint Meeting of the European Association of Dermato-Oncology (EADO) and 11 Jahrestagung Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Oncologie (ADO), Vienna, Sept. 27–29. 2001] // H+G. 2001. Vol. 76. № 9. P. 532.
9. Savoia .P., Fierro M. T., Zaccagna A. et al. // J. Surg. Oncol. 2000. Vol. 75. № 3. P. 203–207.