

УДК 616.2-006.81

DOI: 10.36604/1998-5029-2022-83-81-90

МЕЛАНОМА С ПОРАЖЕНИЕМ ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ

А.А.Григоренко¹, В.В.Войцеховский², С.Н.Рощин¹, Е.А.Филатова³

¹Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурский областной онкологический диспансер», 675000, г. Благовещенск, ул. Октябрьская, 110

²Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 675000, г. Благовещенск, ул. Горького, 95

³Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница», 675028, г. Благовещенск, ул. Воронкова, 26

РЕЗЮМЕ. Цель. Демонстрация случаев меланомы редкой локализации – с поражением органов дыхания. **Материалы и методы.** Представлен краткий обзор литературы по меланомам некожных локализаций; особое внимание уделено меланомам дыхательных путей и легких, первичной локализации и метастатическому поражению. Приведены клинические наблюдения данной патологии. **Результаты.** В работе представлены два редких случая из личной практики авторов: диагностики первичной меланомы придаточных пазух носа с прорастанием основания черепа, и метастатического поражения легкого, при котором были сложности определения первичной локализации опухоли. В обоих случаях проводилась дифференциальная диагностика с другими образованиями соответствующих областей. Окончательный диагноз установлен при помощи гистологического и иммуногистохимического исследований. **Заключение.** Диагноз меланомы с поражением органов дыхания требует дифференциальной диагностики с другими образованиями данной локализации. Окончательный диагноз помогают установить гистологическое и иммуногистохимическое исследования.

Ключевые слова: меланома, меланомы дыхательных путей и легких, меланома придаточных пазух носа, метастаз меланомы в легкое.

MELANOMA WITH RESPIRATORY DAMAGE

A.A.Grigorenko¹, V.V.Voytsekhovskiy², S.N.Roshchin¹, E.A.Filatova³

¹Amur Regional Oncology Dispensary, 110 Oktyabr'skaya Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

²Amur State Medical Academy, 95 Gor'kogo Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation

³Amur Regional Clinical Hospital, 26 Voronkova Str., Blagoveshchensk, 675028, Russian Federation

SUMMARY. Aim. Demonstration of cases of melanoma of rare localization – with damage to the respiratory system. **Materials and methods.** A brief review of the literature on non-skin melanomas is presented; special attention is paid to melanomas of airways and lungs, primary localization and metastatic lesions. Clinical observations of this pathology are given. **Results.** The paper presents two rare cases from the personal practice of the authors: the diagnosis of primary melanoma of the paranasal sinuses with germination of the base of the skull and metastatic lung damage, in which it was difficult to determine the primary localization of the tumor. In both cases, differential diagnosis was carried out with other formations in the respective areas. The final diagnosis was made by histological and immunohistochemical studies. **Conclusion.** The diagnosis of melanoma with damage to the respiratory organs requires differential diagnosis with other formations of this localization. A histological and immunohistochemical study helps to establish the final diagnosis.

Key words: melanoma, melanomas of the airways and lungs, melanomas of the paranasal sinuses, lung metastasis of melanoma.

Контактная информация

Алексей Александрович Григоренко, д-р мед. наук, профессор, зав. морфологической лабораторией, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурский областной онкологический диспансер», 675000, Россия, г. Благовещенск, ул. Октябрьская, 11. E-mail: gvg069@mail.ru

Correspondence should be addressed to

Aleksey A. Grigorenko, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of Department of Morphology, Amur Regional Oncological Dispensary, 110 Oktyabr'skaya Str., Blagoveshchensk, 675000, Russian Federation. E-mail: gvg069@mail.ru

Для цитирования:

Григоренко А.А., Войцеховский В.В., Рощин С.Н., Филатова Е.А. Меланома с поражением органов дыхания // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. 2022. Вып.83. С.81–90 DOI: 10.36604/1998-5029-2022-83-81-90

For citation:

Grigorenko A.A., Voytsekhovskiy V.V., Roshchin S.N., Filatova E.A. Melanoma with respiratory damage. *Bulleten' fiziologii i patologii dyhaniâ* = *Bulletin Physiology and Pathology of Respiration* 2022; (83):81–90 (in Russian). DOI: 10.36604/1998-5029-2022-83-81-90

Меланома (*melanoma, melanoma malignum* от древнегреческого μέλας – «чёрный» и – ома «опухоль», устаревшее – меланобластома) – злокачественная опухоль развивающаяся из меланоцитов – пигментных клеток, продуцирующих меланин [1]. В большинстве случаев меланома первично локализуется на коже, значительно реже может поражать первично другие органы – сетчатку глаза, слизистые оболочки полости рта и верхних дыхательных путей, вульву, влагалище, шейку, аноректальную область, желудок, желчный пузырь, легкие [2–4]. Меланома – одна из наиболее злокачественных опухолей человека, метастазирующая во все органы [1].

По данным Е.М.Непомнящей меланома вульвы – наиболее частая неплоскоклеточная опухоль, составляет 5% первичных опухолей данной локализации. Частота встречаемости меланом орофарингеальной области находится в пределах от 0,5 до 1,7% [5]. Аноректальная меланома составляет 1-2% всех анальных злокачественных опухолей [5]. Первичная меланома пищевода встречается в 0,1-0,2% случаев всех злокачественных поражений пищевода [6, 7], к 2011 г. в мировой литературе имелось упоминание лишь о 337 случаях первичной меланомы пищевода [6–9]. Первичная меланома желудка насчитывала всего 11 случаев, описанных к 2015 г. в мировой литературе [6, 10].

Вопрос о возможности развития первичной меланомы легкого является дискуссионным. Считается, что поражение нижних дыхательных путей опухолью из меланинообразующей ткани может быть только метастатическим, однако в последние годы все чаще появляются публикации о первичных меланомах бронхов и легких [11–13].

Встречаются беспигментные первичные меланомы дыхательных путей [14].

Поражение слизистой оболочки верхних дыхательных путей первичной меланомой составляет 8-9% всех наблюдений этой опухоли [15]. В 60% случаев первичный очаг расположен в полости носа или придаточных пазухах, в 30% – в полости рта, в 10% – в гортани и глотке [15]. По данным разных авторов меланомы слизистых оболочек головы и шеи составляют 0,2-8,0% всех меланом, 1% – всех новообразований головы и шеи, и более 50% всех меланом слизистых оболочек, и локализуются (в убывающем порядке по частоте встречаемости) в околоносовых пазухах, полости рта, глотке, гортани и верхней трети пищевода [16–18]. Меланомы слизистых оболочек головы и шеи ассоциируются с плохим клиническим исходом и обладают высоким метастатическим потенциалом, 5-летняя безрецидивная выживаемость составляет от 0 до 20% [19–22]. В отличие от меланомы кожи, меланомы слизистых оболочек головы и шеи в большинстве случаев диагностируются на поздних стадиях, в единичных случаях описаны опухоли *in situ* [23]. Пик заболеваемости приходится на 40-70 лет, средний возраст больных на момент постановки диагноза состав-

ляет 60 лет, у пациентов моложе 30 лет данная патология встречается крайне редко [24].

Злокачественные меланомы слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух относятся к редкому типу этой патологии и составляют менее 1% всех меланом и менее 5% всех новообразований данной локализации [23–26]. Большая часть таких опухолей располагается в полости носа, чаще всего в области носовых раковин, боковых стенок носа и носовой перегородки [27]. Самой частой околоносовой локализацией является верхнечелюстная пазуха [23]. Вдыхание канцерогенов, особенно табака и формальдегида, занимает важное место в патогенезе как меланомы слизистых оболочек полости носа и околоносовых пазух, так и других злокачественных опухолей полости носа [28]. При меланоме слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух самыми частыми симптомами являются заложенность носа и носовые кровотечения, реже встречаются диплопия, экзофтальм, боли и деформация контуров лица [23]. Чаще всего на момент появления на слизистой оболочке меланомы представляет собой полиповидную рыхлую опухоль черного цвета, которая внешне мало похожа на классические доброкачественные полипы слизистой оболочки [23–30]. Опухоли, расположенные на слизистой оболочке полости носа или носовой перегородке, имеют более благоприятный прогноз по сравнению с меланомами околоносовых пазух [31]. Эти различия объясняются более легкой ранней диагностикой и, следовательно, выявлением на ранних стадиях. На момент постановки диагноза 70-80% случаев представлены локализованными формами заболевания, в 10-20% имеются метастазы в регионарные лимфатические узлы и менее чем в 10-15% отдаленные метастазы [23]. Однако в течение болезни у 20% пациентов развиваются метастазы в регионарные лимфатические узлы, у 40-50% – в легкие, кости, печень, головной мозг [26]. Сосудистая и периневральная инвазия выявляется в 40% случаев [32]. Также злокачественная меланома слизистой оболочки полости носа и околоносовых пазух характеризуется ранними и многократными местными рецидивами [23].

В связи с редкостью патологии приводим случай диагностики меланомы околоносовых пазух из личной практики авторов.

Больная П., 57 лет. Считала себя больной с августа 2016 года, когда после физической нагрузки появилось сукровичное выделение из носа. В декабре 2016 года выделения из носа стали обильными, появился неприятный запах. Обратилась к оториноларингологу по месту жительства, проходила лечение по поводу гайморита – без эффекта. В апреле 2017 года установлен диагноз «полип носа». В мае 2017 года проходила обследование в городской больнице г. Благовещенска. Выполнена КТ головного мозга, выявлена опухоль придаточных пазух носа с прорастанием в переднюю черепную ямку. Проведена биопсия опухоли основной пазухи. В июле 2017 года установлен

гистологический диагноз: эстеziонейробластома (тотальный рост в пределах исследуемого материала).

Больная направлена в онкологический диспансер для уточнения диагноза и дальнейшей тактики лечения. 24 июля 2017 года консультация микропрепаратов в патологоанатомическом отделении Амурского областного онкологического диспансера. В исследованных микропрепаратах в слизистой оболочке диффузный рост мелких клеток со скудной цитоплазмой, гиперхромными ядрами с плохо различимыми ядрышками, большим количеством митозов, обширные поля некрозов (рис. 1). Проводилась дифференциальная диагностика между недифференцированным раком, лимфомой, меланомой. При иммуногистохимическом исследовании опухолевые клетки экспрессировали Melan A (рис. 2), S100 (рис. 3); негативная реакция с CK AE1/AE3 (рис. 4), CD45 (рис. 5), Synaptophysin (рис. 6), Chromogranin A. Заключительный диагноз: беспи- гментная меланома.

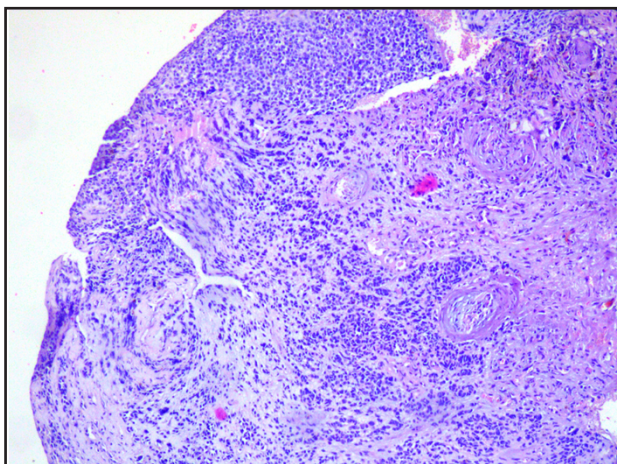


Рис. 1. Беспи- гментная меланома гайморовой па- зухи: опухоль представлена мелкими клетками со скуд- ной цитоплазмой (гематоксилин-эозин). Ув. $\times 100$.

В июне 2018 года выявлено метастатическое по- ражение лимфатических узлов шеи справа. Выполнена операция Крайля. Гистологическое заключение от 22 июня 2018 года: в одном лимфатическом узле (из 16 ис- следованных) метастаз беспи- гментной меланомы. При молекулярно-генетическом исследовании в 15 эк- зоне гена BRAF мутации не обнаружено. В 9, 11, 13, 17 и 18 экзонах гена c-kit мутации не обнаружено. На- значена иммунотерапия ниволумабом (12 курсов).

Март 2020 года – прогрессирование заболевания: МРТ признаки продолженного роста образования пра- вой половины носа на фоне послеоперационных изме- нений с распространением на решетчатую кость, правую лобную пазуху, правую орбиту, на нижние от- делы правой и левой лобных долей и передние отделы серпа головного мозга (интракраниальное распро- странение). По поводу чего проведено лечение темозоло- мидом 200 мг/м² (4 курса). В июле 2020 года, через 3 года после постановки диагноза больная скончалась.

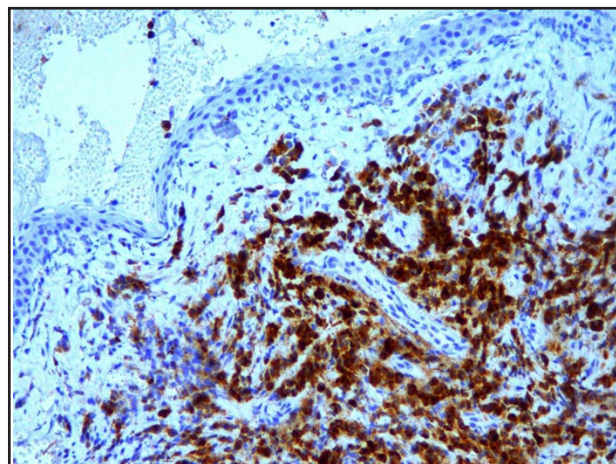


Рис. 2. Опухолевые клетки позитивны к Melan A. Иммуногистохимический метод. Ув. $\times 100$.

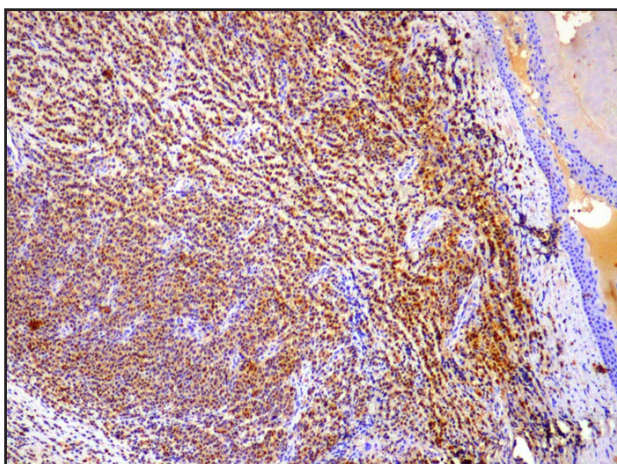


Рис. 3. Опухолевые клетки позитивны к S100. Им- муногистохимический метод. Ув. $\times 100$.

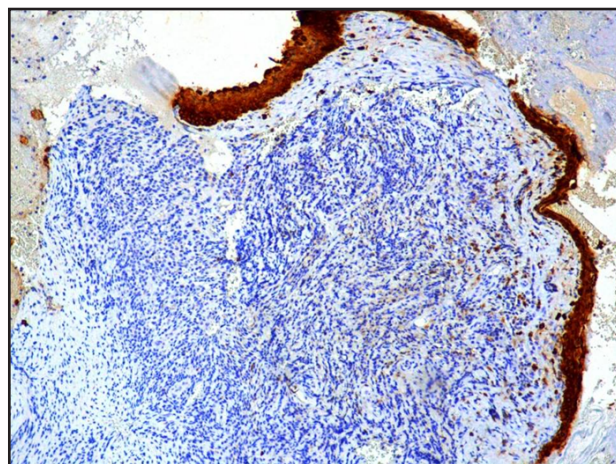


Рис. 4. Опухолевые клетки негативны к CK AE1/AE3. Иммуногистохимический метод. Ув. $\times 100$.

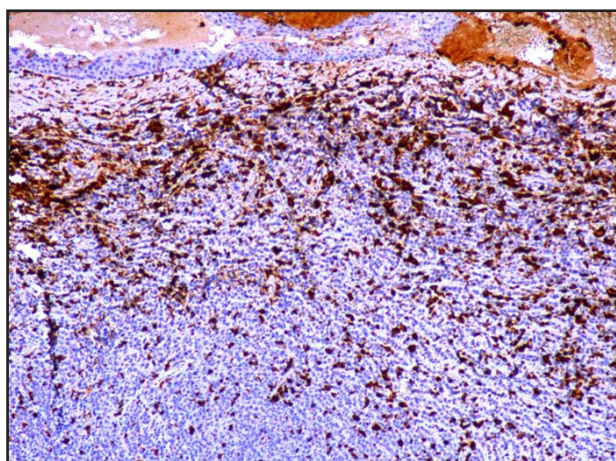


Рис. 5. Опухолевые клетки негативны к CD45. Иммуногистохимический метод. Ув. $\times 100$.

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.

Опухоль с невыявленной первичной локализацией – это группа злокачественных опухолей, первым проявлением которых является обнаружение метастазов, когда клиническое обследование не дает возможность определить первичную локализацию, особенно когда опухоль менее 1 см [33]. В таких случаях важную роль в диагностике играет результат гистологического исследования.

В данном сообщении будут рассмотрены подходы и возможности морфологической диагностики опухолей с невыявленной первичной локализацией по результатам исследования метастазов с использованием световой микроскопии и иммуногистохимического исследования.

Известный первичный опухолевый очаг позволяет определить первичную природу клеток метастазов и назначить специфические схемы лечения. Отсутствие известного источника метастаза приводит к использованию дополнительных диагностических исследований, задержке химиотерапии, применению неэффективных или неверных схем лечения, ухудшению прогноза заболевания. Диагностика опухолей с невыявленной первичной локализацией это многоэтапный процесс, с междисциплинарным подходом.

Первый этап – анализ клинической информации. Полученные данные позволяют онкопатологу сузить поиск источника метастаза, уменьшить необходимый набор антител для иммуногистохимического исследования, а соответственно снизить финансовые затраты.

Второй этап – это морфологическая диагностика. Имеются различные подходы в плане определения первичного опухолевого очага. Существует так называемая прогностическая классификация опухолей с

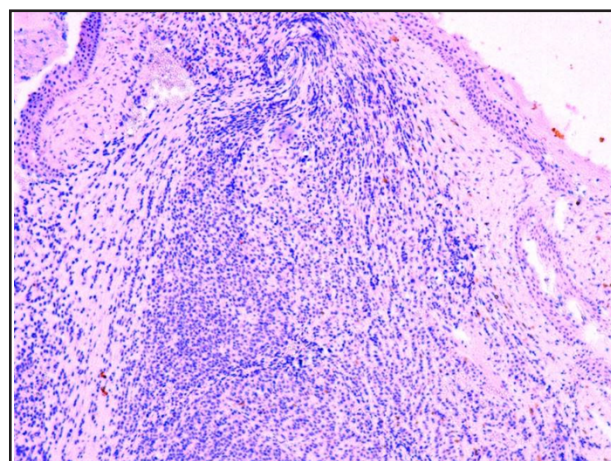


Рис. 6. Опухолевые клетки негативны к Synaptophysin. Иммуногистохимический метод. Ув. $\times 100$.

невыявленной первичной локализацией, условно объединяющая две группы – благоприятную и неблагоприятную. Морфологическая особенность опухолей благоприятной группы предполагает возможность постановки определенного диагноза даже при отсутствии анатомически выявленного первичного очага, что позволяет выбрать определённую тактику. Например, у мужчин с метастазами в костях в сочетании с повышенным уровнем PSA в первую очередь необходимо думать о раке предстательной железы; у женщин с метастазом в подмышечном лимфатическом узле необходимо исключить рак молочной железы [34]. В то же время необходимо помнить, что встречаются случаи при опухолях с невыявленной первичной локализацией с нетипичным характером метастазирования – метастазы рака предстательной железы в лимфатических узлах шеи.

При иммуногистохимическом исследовании метастазов алгоритм действий может быть двоякий. Выбор антител может происходить поэтапно, постепенно увеличивая их количество или сразу применить широкую панель с большим количеством антител. В первом случае значительно экономятся реагенты, но при этом увеличивается время проведения исследования. Во втором случае затрачивается большое количество антител, при этом лишь незначительная часть из них поможет в постановке диагноза. В этих случаях большое значение имеет опыт онкоморфолога.

Некоторые исследователи предлагают в практической работе пользоваться разделением метастазов с неустановленной первичной локализацией на три группы. Первая группа – метастазы с наличием признаков, позволяющих предположить тип опухоли (очаги ороговения, плоскоклеточной метаплазии, сосочковые структуры, продукция слизи или коллоида). Вторая группа – метастазы опухолей с железистой дифференцировкой (высокодифференцированные и умереннодифференцированные). Третья группа – метастазы с неопределённой линией дифференцировки

(веретенноклеточные, мелкоклеточные, крупноклеточные, эпителиодноклеточные, недифференцированные). В недифференцированных опухолях с большой гетерогенностью часто не удается выделить, какой клон клеток является источником метастазирования. Это не позволяет однозначно высказаться о возможном источнике опухоли. Следует отметить, что в этой группе метастатических опухолей всегда надо помнить о меланоме.

Меланома – одна из наиболее часто метастазирующих опухолей. В ряде случаев врачам приходится иметь дело с метастазами меланомы с неизвестной первичной локализацией опухоли [35]. Приводим собственное наблюдение.

Пациентка Ж., 28 лет. На профилактическом осмотре в феврале 2020 года при флюорографическом исследовании выявлено образование верхней доли левого лёгкого. Консультирована фтизиатром: данных за туберкулёз нет. Выполнена КТ ОГК: сосудистое образование верхнедолевого бронха слева. В сентябре

2020 года появилось кровохарканье. В октябре 2020 года в Амурской областной клинической больнице выполнена операция – торакотомия слева, верхняя лобэктомия. Гистологическое заключение от 02 ноября 2020 года: в ткани легкого опухоль представлена эпителиоидно-веретеновидными клетками миоидного типа с эозинофильной цитоплазмой, формирующие пучки и солидные поля, картина соответствует лейомиосаркоме. Гистологические препараты консультированы в патологоанатомическом отделении Амурского областного онкологического диспансера 10 ноября 2020 года: в готовых гистологических препаратах в ткани лёгкого эпителиоидно-веретенноклеточная опухоль с формированием железистоподобных (рис. 7) и солидных структур (рис. 8); в 2 лимфатических узлах гиперплазия лимфоидной ткани. При иммуногистохимическом исследовании опухолевые клетки экспрессируют S100, HMB45 (рис. 9); негативны к SMA. Заключение: в легком метастаз беспигментной меланомы, лейомиосаркома исключена.

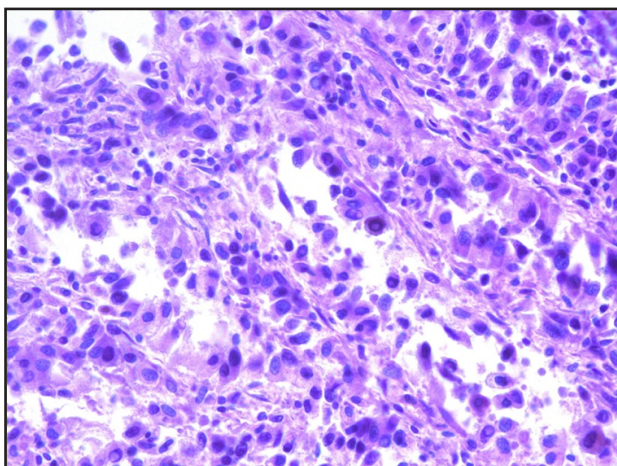


Рис. 7

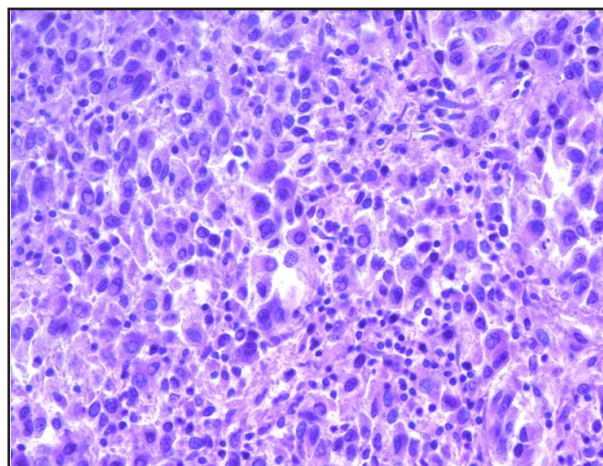


Рис. 8

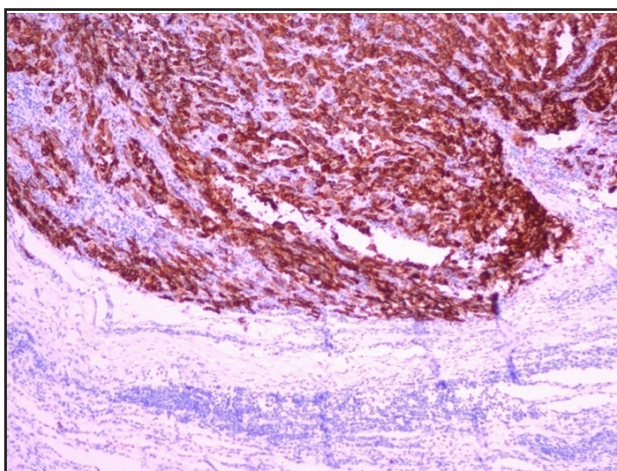


Рис. 9

Рис 7. Метастаз меланомы в лёгком (2020 г.): опухолевые клетки формируют железистоподобные структуры (гематоксилин-эозин). Ув. ×200.

Рис 8. Метастаз меланомы в лёгком (2020 г.): опухолевые клетки формируют солидные структуры (гематоксилин-эозин). Ув. ×200.

Рис 9. Метастаз меланомы в лёгком (2020 г.): экспрессия HMB45 опухолевыми клетками. Иммуногистохимический метод. Ув. ×100.

При дополнительном сборе анамнеза выяснилось, что в сентябре 2010 года в медицинском центре было широкое иссечение образования кожи спины. Гистологическое заключение от 09 сентября 2010 года: макропрепарат – лоскут кожи с подкожно-жировой клетчаткой размерами 2,5×2,5×1,0 см, в 1,0 см от края отсечения образование в виде бляшки 0,4×0,3×0,2 см коричневого цвета с шероховатой поверхностью; заключение: меланома кожи без изъязвления, инвазия по Кларку 3 степени, толщина по Бреслоу 2 мм, края резекции в пределах здоровых тканей (рис. 10-11). Экспрессия опухолевыми клетками Melan A (рис. 12). Лечение не получала.

Пациентка была направлена на консультацию в Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина, где при дообследовании на МРТ головного мозга 10 декабря 2020 года выявлен метастаз в головном мозге. ПЭТ/КТ от 15 декабря 2020 года: наличие активной опухолевой ткани в надключичном лимфатическом узле справа и во внутригрудных лимфатических узлах. 16 декабря 2020 года проведен сеанс радиохирургии на аппарате «Кибернож» метастаза головного мозга на фоне противоточной терапии. При молекулярно-генетическом

тестировании (определение мутации в 15 экзоне гена BRAF) выявлена мутация V600E.

С 26 января 2021 года по 6 июня 2021 года проведено 4 курса лекарственной терапии в условиях дневного стационара: дабрафениб + траметиниб с выраженным противоопухолевым эффектом. С 08 июня 21 года лечение прервано по семейным обстоятельствам.

На ПЭТ/КТ от 22 июня 2021 года получены данные о наличии остаточной опухолевой ткани во внутригрудных лимфоузлах – положительная динамика в виде уменьшения количества, размеров и метаболической активности по сравнению с ПЭТ/КТ от 15 декабря 2020 года. При контрольном обследовании на МРТ головного мозга от 25 июня 2021 года выявлен новый очаг (метастаз) в левом полушарии головного мозга. В Национальном медицинском исследовательском центре онкологии имени Н.Н. Блохина 26 июля 2021 года проведен сеанс радиохирургии на аппарате «Кибернож». 2 августа 2021 года коллегиально решено возобновить терапию препаратами дабрафениб 300 мг ежедневно + траметиниб 2 мг №22. В настоящее время пациентка лечение получает, состояние компенсированное.

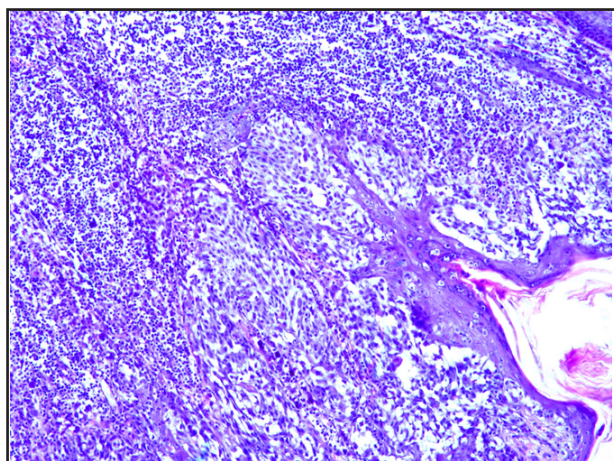


Рис. 10

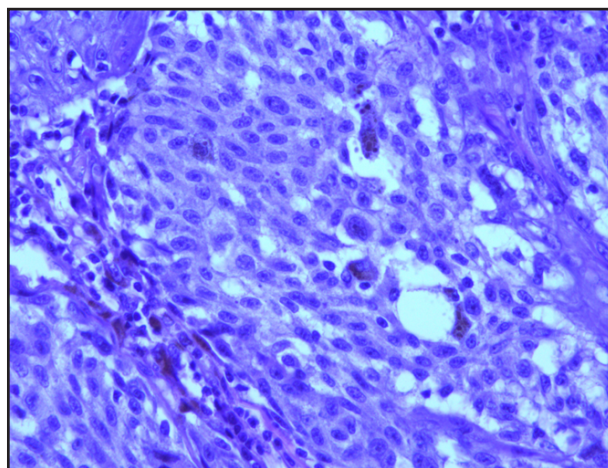


Рис. 11

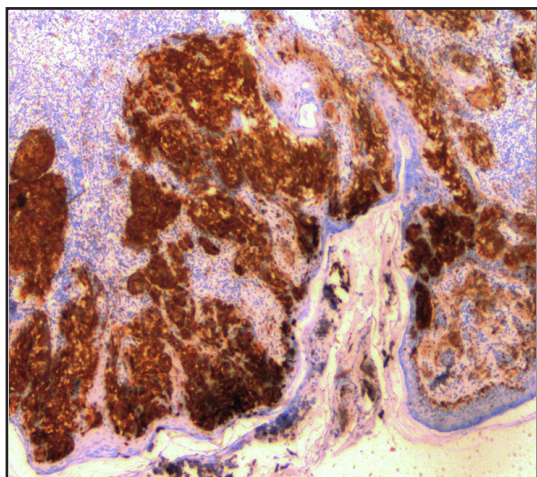


Рис. 12

Рис 10. Меланома кожи, первичная опухоль (2010 г.), гематоксилин-эозин. Ув. ×100.

Рис 11. Меланома кожи, первичная опухоль (2010 г.), гематоксилин-эозин. Ув. ×400.

Рис 12. Меланома кожи: экспрессия Melan A опухолевыми клетками. Иммуногистохимический метод. Ув. ×100.

Заключение

Меланома, в большинстве случаев, первично локализуется на коже, значительно реже может поражать первично другие органы – сетчатку глаза, слизистые оболочки полости рта и верхних дыхательных путей, лёгкие, женские половые органы, аноректальную область, желудок, желчный пузырь. Меланома – одна из наиболее злокачественных опухолей человека, метастазирующая во все органы. Поражение верхних и нижних дыхательных путей встречается редко. В большинстве случаев имеет место метастатическое поражение, реже – первичное поражение. В работе были представлены два редких случая диагностики меланомы редкой локализации: первичная меланома придаточных пазух носа с прорастанием основания черепа, и метастатическое поражение легкого, при ко-

тором имели место сложности определения первичной локализации и дифференциальной диагностики с другими образованиями соответствующих областей. Окончательный диагноз помогло установить гистологическое и иммуногистохимическое исследование.

Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest

Источники финансирования

Исследование проводилось без участия спонсоров

Funding Sources

This study was not sponsored

ЛИТЕРАТУРА

1. Меланома кожи и слизистых оболочек. Клинические рекомендации. 2018. 94 с. URL: http://oncology.ru/association/clinical-guidelines/2018/melanoma_kozhi_pr2018.pdf
2. Возный Э.К., Белоногов А.В. Меланома некожных локализаций // Практическая онкология. 2001. №4(8). С.65–68.
3. Сафронова К.В., Артёмьева А.С., Сидорук А.А., Чуглова Д.А., Хидишян К.Е., Микая Н.А., Берлев И.В., Урманчеева А.Ф., Ульрих Е.А. Меланома нижнего женского полового тракта (вульвы, влагалища и шейки матки): обзор литературы и собственные наблюдения // Опухоли женской репродуктивной системы. 2019. Т.15, №3. С.44–53. <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2019-15-3-44-53>
4. Мухина Т.С., Дмитриев В.Н., Тверской А.В., Хабибуллин Р.Р., Моисеенко Е.А. Первичная меланома шейки матки // Архив патологии. 2018. Т.80, №6. С.50–54. <https://doi.org/10.17116/patol20188006150>
5. Непомнящая Е.М. Меланомы внекожных локализаций // Известия ВУЗов. Северо-Кавказский регион. Естественные науки. 2006. №1. С.102–104.
6. Матвиенко Н.А., Кудрявицкий Е.Е., Перфильев И.Б., Кувшинов Ю.П., Унгиадзе Г.В. Эндоскопическая диагностика меланомы верхних отделов желудочно-кишечного тракта // Поволжский онкологический вестник. 2016. №4(26). С.43–51.
7. Joob A.W., Haines G.K 3rd, Kies M.S., Shields T.W. Primary Malignant Melanoma of the Esophagus // Ann. Thorac. Surg. 1995. Vol.60, Iss.1. P.217–222.
8. Jiang W., Zou Z., Liu B. Primary malignant melanoma of the esophagus: A case report and review of the literature // Oncol. Lett. 2015. Vol.9, Iss.5. P.2036–2040. <https://doi.org/10.3892/ol.2015.3014>
9. Bisceglia M., Perri F., Tucci A., Tardio M., Panniello G., Vita G., Pasquinelli G. Primary malignant melanoma of the esophagus: a clinicopathologic study of a case with comprehensive literature review // Adv. Anat. Pathol. 2011. Vol.18, Iss.3. P.235–252. <https://doi.org/10.1097/PAP.0b013e318216b99b>
10. Augustyn A., de Leon E.D., Yopp A.C. Primary gastric melanoma: case report of a rare malignancy // Rare Tumors. 2015. Vol.7, Iss.1. Article number: 5683. <https://doi.org/10.4081/rt.2015.5683>
11. Черниченко Н.В., Лебедев В.А., Яровая Н.Ю., Чазова Н.Л. Случай первичной меланомы бронха // Вестник Российского научного центра рентгенорадиологии. 2011. №1-3. С.268–274. URL: <https://readera.org/14955267>
12. Spenser H. Pathology of the lung. 4th ed. Pergamon Press, 1985. Vol.2. P.84–92.
13. Тимошенко В.С., Колесников В.И. Случай массивной меланомы легкого в сочетании с поверхностной меланомой плеча // Тихоокеанский медицинский журнал. 2005. №1. С.90–91.
14. Salm R.A. A primary malignant melanoma of the bronchus // J. Pathol. Bacteriol. 1963. Vol.85. P.121–126. <https://doi.org/10.1002/path.1700850112>
15. Welsh L.W., Welsh J.J. Malignant melanoma of the larynx // Laryngoscope. 1961. Vol.71. P.185–191. <https://doi.org/10.1288/00005537-196102000-00007>
16. Manolidis S., Donald P.J. Malignant mucosal melanoma of the head and neck: review of the literature and report of 14 patients // Cancer. 1997. Vol.80, Iss.8. P.1373–1386. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(19971015\)80:8<1373::aid-cnrc3>3.0.co;2-g](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19971015)80:8<1373::aid-cnrc3>3.0.co;2-g)
17. Lourenço S.V., Sanguenza M., Sotto M.N., Bologna S.B., Giacomo T.B., Buim M.E., Coutinho-Camillo C.M., Silva S.D., Landman G., Soares F.A., Simonsen Nico M.M. Primary oral mucosal melanoma: a series of 35 new cases from

- South America // Am. J. Dermatopathol. 2009. Vol.31, Iss.4. P.323–230. <https://doi.org/10.1097/DAD.0b013e3181a0d37c>
18. Anderson L.J., Berthelsen A., Hansen H.S. Malignant melanoma of the upper respiratory tract and the oral cavity // J. Otolaryngol. 1992. Vol.21, Iss.3. P.180–185.
19. Thompson L.D., Wieneke J.A., Miettinen M. Sinonasal tract and nasopharyngeal melanomas: a clinicopathologic study of 115 cases with a proposed staging system // Am. J. Surg. Pathol. 2003. Vol.27, Iss.5. P.594–611. <https://doi.org/10.1097/00000478-200305000-00004>
20. Patel S.G., Prasad M.L., Escrig M., Singh B., Shaha A.R., Kraus D.H., Boyle J.O., Huvos A.G., Busam K., Shah J.P. Primary mucosal malignant melanoma of the head and neck // Head Neck. 2002. Vol.24, Iss.3. P.247–257. <https://doi.org/10.1002/hed.10019>
21. Owens J.M., Roberts D.B., Myers J.N. The role of postoperative adjuvant radiation therapy in the treatment of mucosal melanomas of the head and neck region // Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2003. Vol.129, Iss.8. P.864–868. <https://doi.org/10.1001/archotol.129.8.864>
22. Barrett A.W., Raja A.M. The immuno-histochemical identification of human oral mucosal melanocytes // Arch. Oral Biol. 1997. Vol.42, Iss.1. P.77–81. [https://doi.org/10.1016/s0003-9969\(96\)00113-6](https://doi.org/10.1016/s0003-9969(96)00113-6)
23. Игнатова А.В., Мудунов А.М., Подвязников С.О. Особенности клинического течения меланомы слизистых оболочек головы и шеи. Обзор литературы // Опухоли головы и шеи. 2015. Т.5, №4. С.48–52. <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2015-5-4-48-52>
24. Wong C.W., Fan Y.S., Chan T.L., Chan A.S., Ho L.C., Ma T.K., Yuen S.T., Leung S.Y. BRAF and NRAS mutations are uncommon in melanomas arising in diverse internal organs // J. Clin. Pathol. 2005. Vol.58, Iss.6. P.640–644. <https://doi.org/10.1136/jcp.2004.022509>
25. Mendenhall W.M., Amdur R.J., Hinerman R.W., Werning J.W., Villaret D.B., Mendenhall N.P. Head and neck mucosal melanoma // Am. J. Clin. Oncol. 2005. Vol.28, Iss.6. P.626–630. <https://doi.org/10.1097/01.coc.0000170805.14058.d3>
26. Medhi P., Biswas M., Das D., Amed S. Cytodiagnosis of mucosal malignant melanoma of nasal cavity: A case report with review of literature // J. Cytol. 2012. Vol.29, Iss.3. P.208–210. <https://doi.org/10.4103/0970-9371.101181>
27. Ravid J.M., Esteves J.A. Malignant melanoma of the nose and paranasal sinuses and juvenile melanoma of the nose // Arch. Otolaryngol. 1960. Vol.72. P.431–444. <https://doi.org/10.1001/archotol.1960.00740010441002>
28. McLaughlin C.C., Wu X.C., Jemal A., Martin H.J., Roche L.M., Chen V.W. Incidence of noncutaneous melanomas in the U.S. // Cancer. 2005. Vol.103, Iss.5. P.1000–1007. <https://doi.org/10.1002/cncr.20866>
29. Takagi M., Ishikawa G., Mori W. Primary malignant melanoma of the oral cavity in Japan. With special reference to mucosal melanosis // Cancer. 1974. Vol.34, Iss.2. P.358–370. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197408\)34:2<358::aid-cncr2820340221>3.0.co;2-d](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197408)34:2<358::aid-cncr2820340221>3.0.co;2-d)
30. McLean N., Tighiouart M., Muller S. Primary mucosal melanoma of the head and neck. Comparison of clinical presentation and histopathologic features of oral and sinonasal melanoma // Oral Oncol. 2008. Vol.44, Iss.11. P.1039–1046. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2008.01.014>
31. Papaspyrou G., Garbe C., Schadendorf D., Werner J.A., Hauschild A., Egberts F. Mucosal melanomas of the head and neck: new aspects of the clinical outcome, molecular pathology, and treatment with c-kit inhibitors // Melanoma Res. 2011. Vol.21, Iss.6. P.475–482. <https://doi.org/10.1097/CMR.0b013e32834b58cf>
32. Prasad M.L., Busam K.J., Patel S.G., Hoshaw-Woodard S., Shah J.P., Huvos A.G. Clinicopathologic differences in malignant melanoma arising in oral squamous and sinonasal respiratory mucosa of the upper aerodigestive tract // Arch. Pathol. Lab. Med. 2003. Vol.127, Iss.8. P.997–1002. <https://doi.org/10.5858/2003-127-997-CDIMMA>
33. Fizazi K., Greco F., Pavlidis N., Daugaard G., Oien K., Pentheroudakis G. Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // Ann. Oncol. 2015. Vol.26, Supp.5. P.133–138. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv305>
34. Злокачественные опухоли: Практические рекомендации Российского общества клинической онкологии. Лекарственное лечение злокачественных опухолей / под ред. В.М.Моисеенко. М.: Российское общество клинической онкологии, 2021. С.287–290. URL: <https://www.rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/>
35. Громова Е.В., Григорович Д.С., Малинина Е.И. Случай множественных метастазов меланомы с неизвестной первичной локализацией опухоли // Актуальные вопросы судебной медицины и экспертной практики. 2009. Вып.15. URL: <http://journal.forens-lit.ru/node/574>

REFERENCES

1. [Melanoma of the skin and mucous membranes. Clinical guidelines]. 2018 (in Russian). Available at: http://oncology.ru/association/clinical-guidelines/2018/melanoma_kozhi_pr2018.pdf
2. Vozny E.K., Belonogov A.V. [Melanoma of non-skin localizations]. *Prakticheskaya onkologiya = Practical oncology* 2001; (4):65–68 (in Russian).
3. Safronova K.V., Artemyeva A.S., Sidoruk A.A., Chuglova D.A., Khidishyan K.E., Mikaya N.A., Berlev I.V., Urmancheeva A.F., Ulrikh E.A. [Melanoma of the lower female genital tract (vulva, vagina, and cervix): literature review

- and own cases]. *Tumors of female reproductive system* 2019; 15(3):44–53 (in Russian). <https://doi.org/10.17650/1994-4098-2019-15-3-44-53>
4. Mukhina TS, Dmitriev VN, Tverskoi AV, Khabibullin RR, Moiseenko EA. [Primary uterine cervix melanoma]. *Ark-hiv Patologii* 2018; 80(6):50–54 (in Russian). <https://doi.org/10.17116/patol20188006150>
5. Nepomnyashchaya E.M. [Melanomas of extracutaneous localizations]. *Bulletin of Higher Educational Institutions. North Caucasus Region. Natural Sciences* 2006; (1):102–104 (in Russian).
6. Matvienko N.A., Kudryavitsky E.E., Perfilyev I.B., Kuvshinov Yu.P., Ungiadze G.V. [Endoscopic diagnosis of melanoma of the upper gastrointestinal tract]. *Povolzhsky onkologichesky vestnik = Oncology Bulletin of the Volga Region* 2016; (4):43–51 (in Russian).
7. Joob A.W., Haines G.K 3rd, Kies M.S., Shields T.W. Primary Malignant Melanoma of the Esophagus. *Ann. Thorac. Surg.* 1995; 60(1):217–222.
8. Jiang W., Zou Z., Liu B. Primary malignant melanoma of the esophagus: A case report and review of the literature. *Oncol. Lett.* 2015; 9(5):2036–2040. <https://doi.org/10.3892/ol.2015.3014>
9. Bisceglia M., Perri F., Tucci A., Tardio M., Panniello G., Vita G., Pasquinelli G. Primary malignant melanoma of the esophagus: a clinicopathologic study of a case with comprehensive literature review. *Adv. Anat. Pathol.* 2011; 18(3):235–252. <https://doi.org/10.1097/PAP.0b013e318216b99b>.
10. Augustyn A., de Leon E.D., Yopp A.C. Primary gastric melanoma: case report of a rare malignancy. *Rare Tumors* 2015; 7(1):5683. <https://doi.org/10.4081/rt.2015.5683>
11. Chernichenko N.V., Lebedev V.A., Yarovaya N.U., Chazova N.L. [A case of primary bronchial melanoma]. *Vestnik Rossiyskogo nauchnogo centra rentgenoradiologii = Vestnik of the Russian Scientific Center of Roentgenoradiology* 2011; (1-3): 268–274 (in Russian). Available at: <https://readera.org/14955267>
12. Spenser H. Pathology of the lung. 4th ed. Vol.2. Pergamon Press; 1985.
13. Timoshenko V.S., Kolesnikov V.I. [A case of massive lung melanoma associated with superficial brachial melanoma]. *Pacific Medical Journal* 2005; (1):90–91 (in Russian).
14. Salm RA. A primary malignant melanoma of the bronchus. *J. Pathol. Bacteriol.* 1963; 85:121–126. <https://doi.org/10.1002/path.1700850112>
15. Welsh L.W., Welsh J.J. Malignant melanoma of the larynx. *Laryngoscope* 1961; 71:185–191. <https://doi.org/10.1288/00005537-196102000-00007>
16. Manolidis S., Donald P.J. Malignant mucosal melanoma of the head and neck: review of the literature and report of 14 patients. *Cancer* 1997; 80(8):1373–1386. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(19971015\)80:8<1373::aid-cnrcr3>3.0.co;2-g](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19971015)80:8<1373::aid-cnrcr3>3.0.co;2-g)
17. Lourenço S.V., Sanguenza M., Sotto M.N., Bologna S.B., Giacomo T.B., Buim M.E., Coutinho-Camillo C.M., Silva S.D., Landman G., Soares F.A., Simonsen Nico M.M. Primary oral mucosal melanoma: a series of 35 new cases from South America. *Am. J. Dermatopathol.* 2009; 31(4):323–230. <https://doi.org/10.1097/DAD.0b013e3181a0d37c>
18. Anderson L.J., Berthelsen A., Hansen H.S. Malignant melanoma of the upper respiratory tract and the oral cavity. *J. Otolaryngol.* 1992; 21(3):180–185.
19. Thompson L.D., Wieneke JA., Miettinen M. Sinonasal tract and nasopharyngeal melanomas: a clinicopathologic study of 115 cases with a proposed staging system. *Am. J. Surg. Pathol.* 2003; 27(5):594–611. <https://doi.org/10.1097/00000478-200305000-00004>
20. Patel S.G., Prasad M.L., Escrig M., Singh B., Shaha A.R., Kraus D.H., Boyle J.O., Huvo A.G., Busam K., Shah J.P. Primary mucosal malignant melanoma of the head and neck. *Head Neck* 2002; 24(3):247–257. <https://doi.org/10.1002/hed.10019>
21. Owens J.M., Roberts D.B., Myers J.N. The role of postoperative adjuvant radiation therapy in the treatment of mucosal melanomas of the head and neck region. *Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg.* 2003; 129(8):864–868. <https://doi.org/10.1001/archotol.129.8.864>
22. Barrett A.W., Raja A.M. The immuno-histochemical identification of human oral mucosal melanocytes. *Arch. Oral Biol.* 1997; 42(1):77–81. [https://doi.org/10.1016/s0003-9969\(96\)00113-6](https://doi.org/10.1016/s0003-9969(96)00113-6)
23. Ignatova A.V., Mudunov A.M., Podvyaznikov S.O. [Clinical features of the head and neck mucosal melanoma. A review]. *Head and Neck Tumors (HNT)* 2015; 5(4):48–52 (in Russian). <https://doi.org/10.17650/2222-1468-2015-5-4-48-52>
24. Wong C.W., Fan Y.S., Chan T.L., Chan A.S., Ho L.C., Ma T.K., Yuen S.T., Leung S.Y. BRAF and NRAS mutations are uncommon in melanomas arising in diverse internal organs. *J. Clin. Pathol.* 2005; 58(6):640–644. <https://doi.org/10.1136/jcp.2004.022509>
25. Mendenhall W.M., Amdur R.J., Hinerman R.W., Werning J.W., Villaret D.B., Mendenhall N.P. Head and neck mucosal melanoma. *Am. J. Clin. Oncol.* 2005; 28(6):626–630. <https://doi.org/10.1097/01.coc.0000170805.14058.d3>
26. Medhi P., Biswas M., Das D., Amed S. Cytodiagnosis of mucosal malignant melanoma of nasal cavity: A case report with review of literature. *J. Cytol.* 2012; 29(3):208–210. <https://doi.org/10.4103/0970-9371.101181>

27. Ravid J.M., Esteves J.A. Malignant melanoma of the nose and paranasal sinuses and juvenile melanoma of the nose. *Arch. Otolaryngol.* 1960; 72:431–444. <https://doi.org/10.1001/archotol.1960.00740010441002>
28. McLaughlin C.C., Wu X.C., Jemal A., Martin H.J., Roche L.M., Chen V.W. Incidence of noncutaneous melanomas in the U.S. *Cancer* 2005; 103(5):1000–1007. <https://doi.org/10.1002/cncr.20866>
29. Takagi M., Ishikawa G., Mori W. Primary malignant melanoma of the oral cavity in Japan. With special reference to mucosal melanosis. *Cancer* 1974; 34(2):358–370. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197408\)34:2<358::aid-cncr2820340221>3.0.co;2-d](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197408)34:2<358::aid-cncr2820340221>3.0.co;2-d)
30. McLean N., Tighiouart M., Muller S. Primary mucosal melanoma of the head and neck. Comparison of clinical presentation and histopathologic features of oral and sinonasal melanoma. *Oral Oncol.* 2008; 44(11):1039–1046. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2008.01.014>
31. Papaspyrou G., Garbe C., Schadendorf D., Werner J.A., Hauschild A., Egberts F. Mucosal melanomas of the head and neck: new aspects of the clinical outcome, molecular pathology, and treatment with c-kit inhibitors. *Melanoma Res.* 2011; 21(6):475–482. <https://doi.org/10.1097/CMR.0b013e32834b58cf>
32. Prasad M.L., Busam K.J., Patel S.G., Hoshaw-Woodard S., Shah J.P., Huvos A.G. Clinicopathologic differences in malignant melanoma arising in oral squamous and sinonasal respiratory mucosa of the upper aerodigestive tract. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2003; 127(8):997–1002. <https://doi.org/10.5858/2003-127-997-CDIMMA>
33. Fizazi K., Greco F., Pavlidis N., Daugaard G., Oien K., Pentheroudakis G. Cancers of unknown primary site: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2015; 26(Suppl.5):v133–138. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv305>
34. Moiseenko V.M., editor. [Malignant tumors: Practical recommendations of the Russian Society of Clinical Oncology. Medicinal treatment of malignant tumors]. Moscow: RUSSCO; 2021 (in Russian).
35. Gromova E.V., Grigorovich D.S., Malinina E.I. [A case of multiple metastases of melanoma with unknown primary tumor localization]. *Aktual'nye voprosy sudebnoy mediciny i ekspertnoy praktiki* 2009. Iss.15 (in Russian). Available at: <http://journal.forens-lit.ru/node/574>.

Информация об авторах:

Алексей Александрович Григоренко, д-р мед. наук, профессор, зав. морфологической лабораторией, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурский областной онкологический диспансер»; e-mail: gvg069@mail.ru

Валерий Владимирович Войцеховский, д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой госпитальной терапии с курсом фармакологии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Амурская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации; e-mail: voitsehovskij@yandex.ru

Сергей Николаевич Рошин, канд. мед. наук, врач морфологической лаборатории, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурский областной онкологический диспансер»; e-mail: serzrosa@gmail.com

Екатерина Александровна Филатова, канд. мед. наук, врач-гематолог, гематологическое отделение, Государственное автономное учреждение здравоохранения Амурской области «Амурская областная клиническая больница»; e-mail: ekaterina.gladun.86@mail.ru

Author information:

Aleksey A. Grigorenko, MD, PhD, DSc (Med.), Professor, Head of Department of Morphology, Amur Regional Oncological Dispensary; e-mail: gvg069@mail.ru

Valeriy V. Voytsekhovskiy, MD, PhD, DSc (Med.), Associate Professor, Head of Department of Hospital Therapy with Pharmacology Course, Amur State Medical Academy; e-mail: voitsehovskij@yandex.ru

Sergey N. Roshchin, MD, PhD (Med.), Morphologist, Department of Morphology, Amur Regional Oncological Dispensary; e-mail: serzrosa@gmail.com

Ekaterina A. Filatova, MD, PhD (Med.), Hematologist of Department of Hematology, Amur Regional Clinical Hospital; e-mail: ekaterina.gladun.86@mail.ru

Поступила 09.02.2022
Принята к печати 25.02.2022

Received February 09, 2022
Accepted February 25, 2022