

Е. А. Тонеев, А. Л. Чарышкин, Н. В. Деньгина, А. В. Жинов, А. А. Мартынов, С. В. Городнов, М. М. Лазаревский
СЛУЧАЙ ПЕРВИЧНОЙ МЕЛАНОМЫ ЖЕЛУДКА

Цитирование: Тонеев Е. А., Чарышкин А. Л., Деньгина Н. В., Жинов А. В., Мартынов А. А., Городнов С. В., Лазаревский М. М. Случай первичной меланомы желудка. Злокачественные опухоли. 2020;10(1)

СЛУЧАЙ ПЕРВИЧНОЙ МЕЛАНОМЫ ЖЕЛУДКА

Е. А. Тонеев^{1,2}, А. Л. Чарышкин², Н. В. Деньгина^{1,2}, А. В. Жинов¹, А. А. Мартынов¹, С. В. Городнов¹, М. М. Лазаревский¹

1. ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», Ульяновск, Россия

2. ФГБОУ ВО «Ульяновский государственный университет», Ульяновск, Россия

Резюме: Первичная меланома желудка представляет собой чрезвычайно редкое заболевание. Меланома верхних отделов желудочно-кишечного тракта диагностируется, как правило, в виде метастаза из первичного очага на коже с частотой 1–4% случаев. В статье представлен клинический случай первичной меланомы желудка у пациентки, которая получила комплексное лечение в условиях ГУЗ Областной клинический онкологический диспансер г. Ульяновска.

Ключевые слова: меланома желудка, гастрэктомия, торакоабдоминальная хирургия, диагностика меланомы.

ВВЕДЕНИЕ

Злокачественные опухоли органов желудочно-кишечного тракта крайне редко могут развиваться в эктопированных зачатках меланобластных клеток нервного гребня [1]. Первое упоминание меланомы пищевода и желудка относится к 1906 году, встречаясь в описании Баура Э. Х. [2]. В настоящее время в мире зарегистрировано около 370 первичных случаев меланомы пищевода, что составляет 0,02–0,036 на 1 млн населения, а также 25 случаев с локализацией первичной меланомы в желудке, но при этом данных по частоте ее встречаемости в доступной литературе не представлено [3].

Подобная опухоль возникает, как правило, в участках, где присутствуют меланоциты (кожа, глаза, анальная область). Первичные меланомы желудка и пищевода встречаются крайне редко [4], заподозрить их достаточно трудно ввиду того, что нормальная слизистая оболочка желудка не имеет в своем составе меланоцитов.

В настоящее время разработаны теории происхождения первичной меланомы желудка и пищевода, согласно которым наиболее предпочтительна эктопия предшественников меланоцитов в эмбриональном периоде развития, а также возможная вероятность трансформации клеток APUD системы в меланоциты под воздействием факторов внешней среды [5].

Крайне редкая встречаемость данной патологии делает каждый случай её обнаружения уникальным, и нам хотелось бы представить собственный опыт диагностирования и лечения первичной меланомы желудка. По нашим данным, это первое клиническое описание подобной опухоли в России.

Клиническое наблюдение

Пациентка М., 83 лет, обратилась в ГУЗ Областной клинический онкологический диспансер города Ульяновска в мае 2018 года по поводу ранее выявленного при эндоскопическом исследовании новообразования кардиального отдела желудка. На момент осмотра пациентка предъявляла жалобы на эпизодические боли в эпигастрии, слабость в течение нескольких месяцев.

Общеклинические данные обследования больной не содержали отклонений от нормы, показатели онкомаркеров (РЭА, СА-19-9) не превышали референсных значений.

Эндоскопическое исследование пищевода и желудка от 17.05.2018 выявило опухоль в кардиальном отделе желудка, с умеренной контактной кровоточивостью. При биопсии получен результат — недифференцированный рак.

Данные мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) органов грудной клетки, брюшной полости от 18.05.2018 подтвердили наличие опухоли кардиального отдела желудка, с утолщением и деформацией стенок на этом уровне, с активным накоплением контраста в артериальной фазе (рис. 1). Кроме того, было выявлено массивное поражение лимфатических узлов в воротах печени, селезенки, а также обнаружен увеличенный единичный лимфатический узел в области хвоста поджелудочной железы (рис. 2).

Мультисциплинарный консилиум врачей в составе торакального хирурга, радиотерапевта и химиотерапевта принял решение начать лечение с полихимиотерапии по схеме ELF (Этопозид 200 мг в/в 1–3 дни, лейковорин 85 мг в/в 1–3 дни, 5-фторурацил 850 мг в/в 1–3 дни, повтор каждые 28 дней) ввиду распространённости процесса и наличия сопутствующей сердечно-сосудистой пато-

логии; кроме того, состоялась заочная консультация пациентки в ФГБУ НМИЦ им. Н.Н. Блохина, с одобрением предложенной схемы химиотерапии. Пациентке было проведено 6 курсов химиотерапии, а также паллиативный курс гипофракционированного облучения (12 фракций по 3 Гр) на область первичной опухоли в биологически

эквивалентной дозе (BED) 46,8 Гр. По данным последующего контрольного обследования через 1 месяц после окончания лечения отмечена стабилизация процесса (рис. 3, 4). Пациентка все этапы лечения перенесла удовлетворительно, нефро- и гематологической токсичности не отмечено.

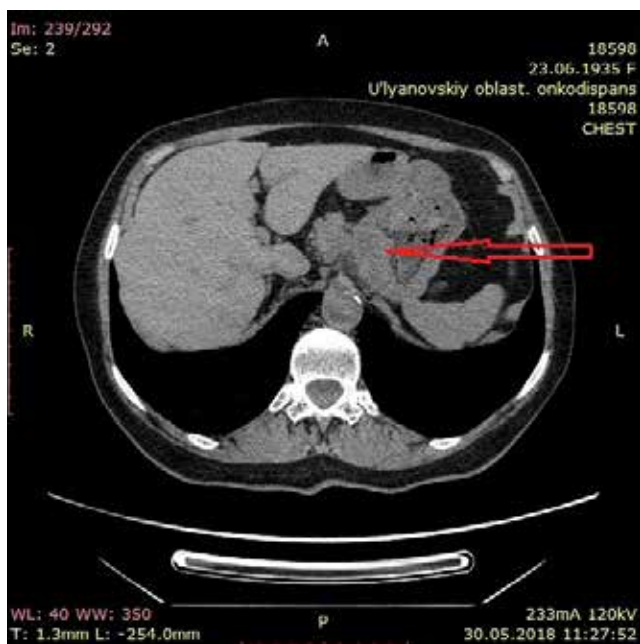


Рисунок 1. КТ брюшной полости (стрелкой отмечено утолщение стенок кардиального отдела желудка).

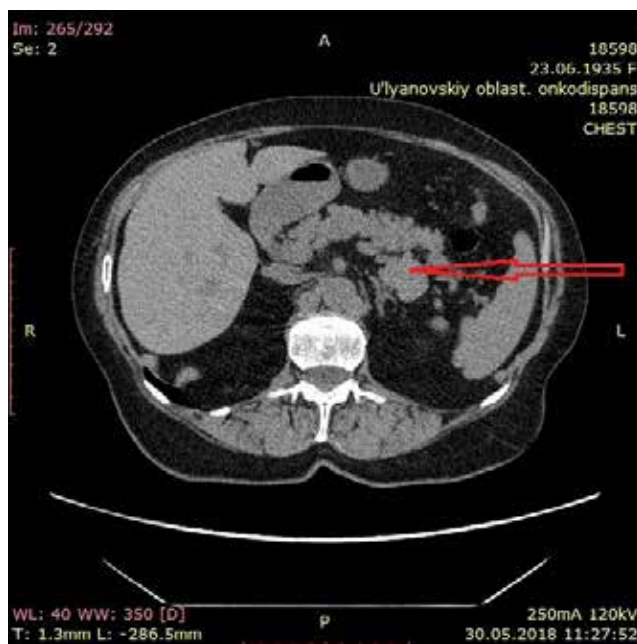


Рисунок 2. КТ брюшной полости (стрелкой отмечен увеличенный л/узел в области хвоста поджелудочной железы).

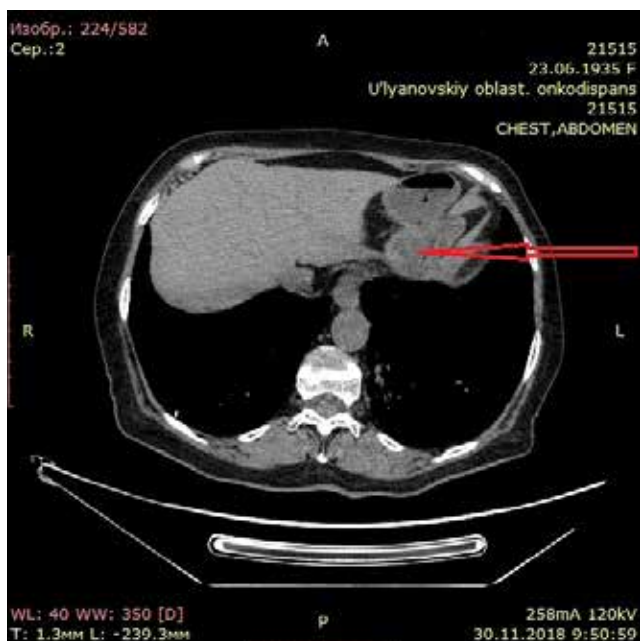


Рисунок 3. КТ брюшной полости (стрелкой указано утолщение стенок кардиального отдела желудка).

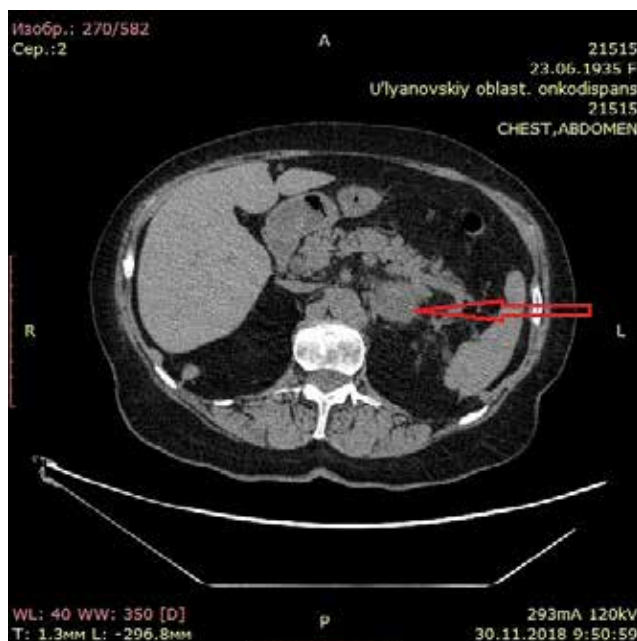


Рисунок 4. КТ брюшной полости (стрелкой указан отмечен увеличенный л/узел в области хвоста поджелудочной железы).

В процессе лечения больная регулярно наблюдалась у кардиолога с целью максимально возможной коррекции сопутствующей сердечно-сосудистой патологии.

Пациентка повторно осмотрена на консилиуме врачей, в этот раз с привлечением анестезиологов; было принято решение провести хирургическое лечение в объеме гастрэктомии с лимфодиссекцией D2 ввиду отсутствия положительной динамики процесса, а также удовлетворительных функциональных показателей больной.

Операция состоялась 12.02.2019: произведена лапаротомия, торакотомия справа, расширенно-комбинированная гастрэктомия, субтотальная резекция пищевода с пластикой толстой кишкой, лимфодиссекция уровня D2, спленэктомия, левосторонняя адреналэктомия.

Причиной субтотальной резекции пищевода стало его неудовлетворительное кровоснабжение в нижнегрудном

сегменте, поэтому было принято решение о выполнении его пластики левой половиной толстой кишки. Левосторонняя адреналэктомия произведена из-за инвазии метастатического конгломерата лимфоузлов 11 группы в левый надпочечник. Интраоперационно отмечено интенсивное окрашивание лимфатических узлов в черный цвет.

Послеоперационный период протекал гладко, экстубация выполнена через 4 часа после операции, энтеральное питание больной начато со вторых суток.

Рентгенологический контроль на 7 и 12 сутки не выявил осложнений со стороны трансплантата (рис. 5,6).

Выписка пациентки из стационара состоялась на 21 сутки после оперативного лечения.

Плановое гистологическое заключение содержало описание макропрепарата: в кардиальном отделе желудка в 1,5 см от зубчатой линии имеется изъязвление слизистой



Рисунок 5. Рентгенологический контроль на 7 сутки после операции.



Рисунок 6. Рентгенологический контроль на 12 сутки после операции.

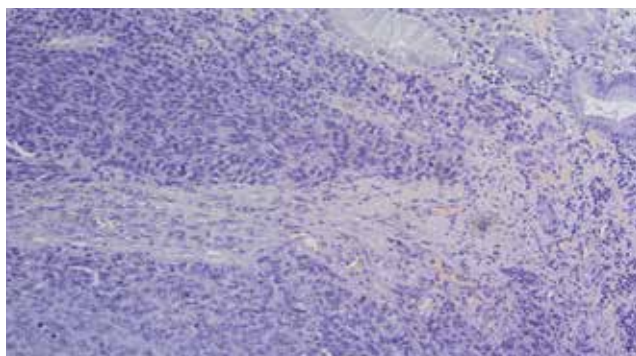


Рисунок 7. Окраска гематоксилином и эозином, ув. x 10. Под слизистой оболочкой желудка отмечается рост злокачественной солидной эпителиоидно-веретенноклеточной опухоли.

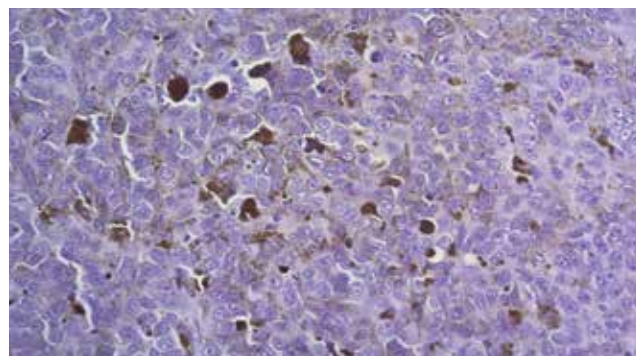


Рисунок 8. Окраска гематоксилином и эозином, ув. x 20. Очаговая пигментация в опухоли.

3 × 2 см, в подлежащей ткани опухолевой узел буровато-серого цвета с черными вкраплениями, прорастает мышечный слой без прорастания серозной оболочки.

Микроскопическое описание

Эпителиоидно-веретенноклеточная меланома кардиального отдела желудка, с инвазией в субсерозный слой, с метастазами в парагастральных лимфоузлах, лимфоузлах малого сальника, 11 группы лимфоузлов с инвазией левого надпочечника. Остальные лимфоузлы (числом 18) без опухолевого поражения (рис. 7, 8).

Иммуногистохимическое исследование

Экспрессия опухолевыми клетками MART-1 (маркер клеток меланогенного происхождения) (рис. 9).

После полученного морфологического заключения пациентка была тщательно осмотрена онкологом для выявления патологических образований на коже и видимых слизистых и офтальмологом для исключения меланомы сетчатки. Опухолевого поражения вышеуказанных органов не отмечено. Эндоскопическое обследование кишки было произведено еще на догоспитальном этапе, и данных за поражение толстой кишки также не получено.

Для подтверждения диагноза был выполнен пересмотр гистопрепаратов в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ. Диагноз в итоге был подтвержден, а также выполнено генетическое исследование панели молекулярно-генетических онкомаркеров — мутаций в «горячих точках» генов KRAS (экзоны 2, 3 и 4), NRAS (экзоны 2, 3 и 4), BRAF (экзон 15), GNAQ (экзоны 4 и 5), GNA11 (экзоны 4 и 5) и TERT.

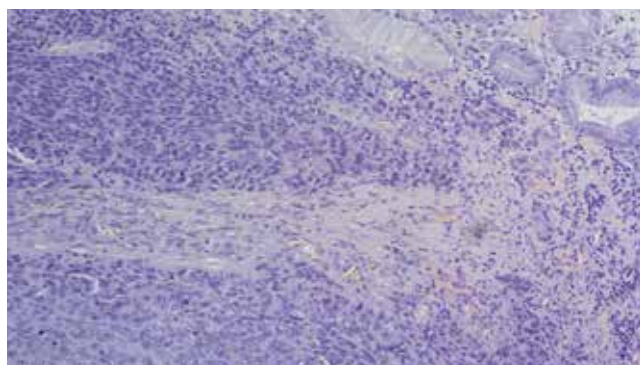


Рисунок 9. Иммуногистохимическое исследование с антителом к MART-1 — маркеру клеток меланогенного происхождения, ув. ×20. В цитоплазме опухолевых клеток отмечается диффузная выраженная экспрессия MART-1.

Результат генетического исследования

По результатам исследования методом мутационно-специфической ПЦР-РВ в соответствии с ДНК образца мутаций в «горячих точках» экзонов 2, 3 и 4 гена KRAS не обнаружено,

так же как не выявлено мутаций в «горячих точках» экзонов 2, 3 и 4 гена NRAS и в «горячих точках» экзона 15 гена BRAF.

По результатам исследования методами высокочувствительной мутационно-специфической ПЦР-РВ и ПЦР с последующим секвенированием продуктов ПЦР в ДНК образца мутаций в «горячих точках» экзонов 4 и 5 гена GNAQ не обнаружено. Не было выявлено и мутаций в «горячих точках» экзонов 4 и 5 гена GNA11, и в «горячих точках» гена TERT.

Таким образом, был подтвержден диагноз меланомы, причем с большой вероятностью — внекожной локализации.

Пациентка от проведения какого-либо дальнейшего специального лечения отказалась, ссылаясь на слабость.

ОБСУЖДЕНИЕ

Причина возникновения первичной меланомы верхних отделов желудочно-кишечного тракта остается неизвестной. Частота встречаемости внекожной меланомы, по данным Chang et al., основанном на анализе 84836 случаев, составляет около 8,2% [6]. Однако первичных меланом желудка с 1906 года и по настоящее время зарегистрировано чрезвычайно мало — не более 25.

Существуют две версии, предполагающие происхождение первичной меланомы в желудке. Первая заключается в том, что мультипотентные клетки нервного гребня могут мигрировать в желудочную трубку и при определенных условиях трансформироваться в меланому. Согласно второй теории, клетки APUD системы при определенных условиях также могут трансформироваться в меланocyты с последующим развитием меланомы [5]. Согласно анализу Patel et al., частота метастазирования первичной меланомы кожи в желудочно-кишечный тракт прижизненно составляет 4% у пациентов с распространенной меланомой кожи, а аутопсии повышают этот показатель до 60% [7]. Поэтому ведущими критериями, на наш взгляд, для постановки диагноза первичной меланомы желудка являются следующие: изолированное поражение желудка, отсутствие в анамнезе меланомы кожи, отсутствие поражения других органов, безрецидивное течение не менее 12 месяцев [14].

Наша пациентка после получения планового гистологического заключения была осмотрена общим онкологом, онкологом патологии кожи, офтальмологом. Дооперационные результаты компьютерной томографии головного мозга, грудной клетки, брюшной полости и малого таза не выявили других патологических очагов, поэтому в данном случае можно с большой уверенностью говорить о первичной меланоме желудка.

Трудности предоперационной диагностики этой опухоли заключаются в том, что зачастую распределение меланина в ней бывает неравномерным, и врачу-эндоскописту сложно определить наиболее оптимальный участок для биопсии [8]. Биопсия выполняется, как правило, с края опухоли, во избежание кровотечения. В нашем случае биопсия была произведена именно таким образом — с края опухоли, и в по-

лученном материале не оказалось меланина. Помочь в такой ситуации мог иммуногистохимический анализ, но для этого необходимо заподозрить меланому желудка, что достаточно трудно сделать ввиду типичной картины злокачественного заболевания желудка у пациентки и малой настороженности патоморфолога на выявление столь редкой патологии желудка. Таким образом, для изначальной диагностики первичной меланомы желудка должно было присутствовать несколько факторов — получение биопсийного материала с меланином и выполнение иммуногистохимического исследования [9].

Оптимальная тактика ведения пациентов с меланомой желудка плохо изучена ввиду малого количества наблюдений. Медиана выживаемости таких пациентов, согласно литературным данным, не превышает 5 месяцев, 5-летняя общая выживаемость составляет около 3% [10]. Столь низкие показатели многие авторы связывают с более выраженной лимфоваскулярной сетью слизистой оболочки желудка, в отличие от кожных покровов, и, следовательно, более быстрым метастазированием [11].

В нашем случае пациентка продолжала наблюдаться после операции в течение 4 месяцев, данных за прогрессирование после комплексного осмотра (МСКТ головного мозга, грудной клетки, брюшной полости и малого таза, эндоскопическое исследование) не получено. Мы согласны с мнением зарубежных авторов, что радикальное хирургическое лечение первичной меланомы желудка является наиболее оптимальной тактикой при локализованной форме.

ВЫВОДЫ

Первичная меланома желудка представляет собой крайне редкую патологию. Постановка диагноза на дооперационном этапе бывает крайне сложной, поэтому необходимо соблюдать определенные критерии диагностики, а также тщательно обследовать пациента на предмет исключения метастазирования первичной меланомы в желудок.

От авторов: работа поддержана Грантом для российских исследователей ассоциации специалистов по проблемам меланомы.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Евгений А. Тонеев, врач хирург хирургического торакального отделения ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», аспирант кафедры факультетской хирургии, медицинского факультета Ульяновского государственного университета, Ульяновск, Россия, e-mail: e.toneev@inbox.ru

Алексей Л. Чарышкин, д. м. н., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии медицинского факультета Ульяновского государственного университета, Ульяновск, Россия, e-mail: charyshkin@yandex.ru

Наталья В. Денгина, к. м. н., врач радиотерапевт, заведующая радиологическим отделением ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», доцент кафедры лучевой диагностики и онкологии медицинского факультета Ульяновского государственного университета, Ульяновск, Россия, e-mail: indigo.radonc@gmail.com

Анатолий В. Жинов, к. м. н., врач хирург, заведующий 1 хирургическим отделением ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», Ульяновск, Россия

Александр А. Мартынов, врач торакальный хирург, заведующий хирургическим торакальным отделением ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», Ульяновск, Россия

Сергей В. Городнов, врач хирург 1 хирургического отделения ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», Ульяновск, Россия

Михаил М. Лазаревский, врач патологоанатом патологоанатомического отделения ГУЗ «Областной клинический онкологический диспансер», Ульяновск, Россия, e-mail: lasarevsky@mail.ru

For citation: Toneev E. A., Charyshkin A. L., Dengina N. V., Zhinov A. V., Martynov A. A., Gordonov S. V., Lazarevskiy M. M. A case of primary gastric melanoma. Malignant Tumours. 2020;10 (1)(In Russ)

A CASE OF PRIMARY GASTRIC MELANOMA

E. A. Toneev^{1,2}, A. L. Charyshkin², N. V. Dengina^{1,2}, A. V. Zhinov¹, A. A. Martynov¹, S. V. Gordonov¹, M. M. Lazarevskiy¹

1. Regional Clinical Cancer Center, Ulyanovsk, Russia

2. Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia

Abstract: Primary gastric melanoma is an extremely rare disease. Melanoma of upper gastrointestinal tract usually occurs as metastasis from a primary skin tumor in 1 to 4% of cases. The paper describes a case report of primary gastric melanoma in a female patient who received complex therapy at the State Healthcare Institution Ulyanovsk Regional Clinical Oncology Dispensary.

Keywords: gastric melanoma, gastrectomy, thoracic and abdominal surgery, melanoma diagnosis.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Evgeniy A. Toneev, Thoracic surgeon, Regional Clinical Cancer Center, postgraduate student at the University Surgery Department, medical faculty of Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia, e-mail: e.toneev@inbox.ru

Aleksey L. Charyshkin, MD, PhD, DSc, Prof., Head of the University Surgery Department, medical faculty of Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia, e-mail: charyshkin@yandex.ru

Natalya V. Dengina, MD, PhD, Head of Radiotherapy Department Regional Clinical Cancer Center, assistant professor at the Department of Diagnostic Radiology and Oncology, medical faculty of Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia, e-mail: indigo.radonc@gmail.com

Anatoliy V. Zhinov, MD, PhD, Surgeon, Head of Surgery Department No. 1, Regional Clinical Cancer Center, Ulyanovsk, Russia

Aleksandr A. Martynov, Thoracic surgeon, Head of the Thoracic Surgery Department, Regional Clinical Cancer Center, Ulyanovsk, Russia

Sergey V. Gordonov, Surgeon, Surgery Department No. 1, Regional Clinical Cancer Center, Ulyanovsk, Russia

Mikhail Lazarevskiy, MD, pathologist, Department of Pathomorphology, Regional Clinical Cancer Center, Ulyanovsk, Russia, e-mail: lasarevsky@mail.ru

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Song SE, Lee CH, Kim KA, Lee HJ, Park CM. Malignant glomus tumor of the stomach with multiorgan metastases: report of a case. *Surg Today*. 2010;40 (7):662–667. doi: 10.1007/s00595-008-4113-z.
2. Baur EH. Ein Fall von primarem melanom des esophagus. *Arb Geb Pathol Anat Inst Tubingen*. 1906;5:343–354
3. Sabanathan S, Eng J, Pradhan GN. Primary malignant melanoma of the esophagus. *Am J Gastroenterol*. 1989;84:1475–1481
4. Scotto J, Fraumeni JF, Lee JA. Melanomas of the eye and other noncutaneous sites: epidemiologic aspects. *J Natl Cancer Inst*. 1976;56:489–491.
5. Li H, Fan Q, Wang Z, Xu H, Li X, Zhang W, Zhang Z. Primary malignant melanoma of the duodenum without visible melanin pigment: a mimicker of lymphoma or carcinoma. *Diagn Pathol*. 2012;7:74. DOI: 10.1186/1746-1596-7-74
6. Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer*. 1998;83:1664–1678. DOI: [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19981015\)83:8<1664::AID-CNCR23>3.0.CO;2-G](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19981015)83:8<1664::AID-CNCR23>3.0.CO;2-G)
7. Patel JK, Didolkar MS, Pickren JW, Moore RH. Metastatic pattern of malignant melanoma. A study of 216 autopsy cases. *Am J Surg*. 1978;135:807–810
8. Aggarwal R, Dhawan S, Chopra P. Primary Gastric Melanoma: a Diagnostic Challenge. *J Gastrointest Cancer*. 2013 [Epub ahead of print]
9. Schuchter LM, Green R, Fraker D. Primary and metastatic diseases in malignant melanoma of the gastrointestinal tract. *Curr Opin Oncol*. 2000;12:181–185. doi: 10.1097/00001622-200003000-00014.
10. Cheung MC, Perez EA, Molina MA, Jin X, Gutierrez JC, Franceschi D, Livingstone AS, Koniaris LG. Defining the role of surgery for primary gastrointestinal tract melanoma. *J Gastrointest Surg*. 2008;12:731–738. DOI: 10.1007/s11605-007-0417-3
11. Sachs DL, Lowe L, Chang AE, Carson E, Johnson TM. Do primary small intestinal melanomas exist Report of a case. *J Am Acad Dermatol*. 1999;41:1042–1044. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0190-9622\(99\)70273-2](https://doi.org/10.1016/S0190-9622(99)70273-2)
12. Song W, Liu F, Wang S, Shi H, He W, et al. (2014) Primary gastric malignant melanoma: Challenge in preoperative diagnosis. *Int J Clin Exp Pathol* 7: 6826–6831.
13. Kyriakopoulos C, Zarkavelis G, Andrianopoulou A (2017) Primary pulmonary malignant melanoma: Report of an important entity and literature review. *Case Rep Oncol Med* 2017:8654326.
14. Blecker D, Abraham S, Furth EE, Kochman ML. Melanoma in the gastrointestinal tract. *Am J Gastroenterol*. 1999;94:3427–3433. doi: 10.1111/j.1572-0241.1999.01604.x.