

МИХЕЕВА О. Ю., ТИТОВ К. С., СЕРЯКОВ А. П., ЛАМОТКИН И. А., ДРАПУН С. В.  
MIKHEEVA O. Y., TITOV K. S., SERIAKOV A. P., LAMOTKIN I. A., DRAPUN S. V.

## Метастатическое поражение кожи при меланоме

## Melanoma skin metastasis

**Цитирование:** MIKHEEVA O. Y., TITOV K. S., SERIAKOV A. P., LAMOTKIN I. A., DRAPUN S. V. Melanoma skin metastasis. Malignant Tumours 2016; 3: XX–XX.

DOI: 10.18027/2224–5057–2016–3–XX–XX

### Резюме

Для оценки частоты, клинических особенностей и прогноза кожных метастазов опухоли был произведен анализ данных за 13-летний период. Под наблюдением находилось 1948 пациентов с морфологически верифицированной меланомой, из которых у 221 (11,3%) пациентов были выявлены метастазы в кожу. В зависимости от клинической картины кожных метастазов меланомы и путей их метастазирования мы выделили следующие формы: сателлитная, тромбозоподобная, рожеподобная и узловатая. В некоторых случаях диагностировали одновременно сателлитную и узловатую формы. Медиана выживаемости больных меланомой с метастазами в кожу снижается почти вдвое по сравнению с пациентами с меланомой без кожных метастазов.

### Abstract

In order to evaluate the incidence, clinical features and prognosis of cutaneous tumor metastases, the records of adult patients with melanoma treated over a thirteen year period were examined. The diagnosis of Melanoma skin metastases was established in 221 (11,3%) of 1,948 patients. Each diagnosis was histologically confirmed by evaluation of both the primary tumor and the skin. Metastatic cutaneous melanoma presented with a wide variety of lesions: satellite, thrombophlebitis-like, inflammatory and nodular. In some cases the combination of satellite and nodular metastases was observed. Cancer patients with cutaneous metastases have a poor prognosis: the median survival of these patients is reduced by almost a half in comparison with cancer patients without cutaneous metastases.

### КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

меланома, метастазы в кожу

### KEY WORDS

melanoma, skin metastases

### КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Михеева Ольга Юрьевна** – к.м.н., научный сотрудник онкохирургического отделения опухолей кожи и мягких тканей, ГБУЗ «Московский клинический научный центр Департамента здравоохранения г. Москвы», г. Москва, e-mail: o.mikheeva@mknc.ru

**Титов Константин Сергеевич** – д.м.н., заведующий онкохирургическим отделением опухолей кожи и мягких тканей, ГБУЗ «Московский клинический научный центр Департамента здравоохранения г. Москвы», доцент кафедры онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава РФ, г. Москва, e-mail: ks-titov@mail.ru

### CONTACT INFORMATION

**Misheeva Olga Yurevna** – MD, RhD, a researcher of Oncosurgery Department tumors of skin and soft fabrics in Moscow Clinical Research Center, e-mail: o.mikheeva@mknc.ru

**Titov Konstantin Sergeevich** – MD, RhD, DSc, head of the Oncosurgery Department tumors of skin and soft fabrics in Moscow Clinical Research Centr, assistant professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy Russian National Medical University, e-mail: ks-titov@mail.ru

**Серяков Александр Павлович** – д.м.н., профессор кафедры онкологии и гематологии Факультета повышения квалификации медицинских работников Российского университета дружбы народов, г. Москва, e-mail: alseryakov@yandex.ru

**Ламоткин Игорь Анатольевич** – д.м.н., заведующий дерматовенерологическим отделением ФГКУ «Главный военный клинический госпиталь имени Н. Н. Бурденко Минобороны России», г. Москва, e-mail: ilamotkin@mail.ru

**Драпун Сергей Владимирович** – врач патолого-анатомического отделения ГБУЗ «Московский клинический научный центр Департамента здравоохранения г. Москвы», г. Москва, e-mail: s.drapun@mknc.ru

**Seryakov Aleksandr Pavlovich** – MD, RhD, DSc, professor of the Department of Oncology and Hematology RUDN University, e-mail: alseryakov@yandex.ru

**Lamotkin Igor Anatolevich** – MD, RhD, DSc, head of the Dermatology Department in N. N. Burdenko Main Military Hospital, e-mail: ilamotkin@mail.ru

**Drapun Sergey Vladimirovich** – doctor of the Patomorphologic Department in Moscow Clinical Research Centr, e-mail: s.drapun@mknc.ru

## ВВЕДЕНИЕ

Проблема прогрессии злокачественных новообразований (ЗНО) имеет важное медико-социальное значение, так как смерть большинства онкологических больных наступает в результате диссеминации опухолевого процесса. Лишь 10% больных умирают от первичной опухоли и ее локального рецидива, в то время как 90% – от отдаленного метастазирования [12]. Метастазы опухолей в кожу встречаются примерно в 0,7–9,0% случаев, чаще в поздний период развития болезни [10]. Их появление ассоциируется с плохим прогнозом.

В структуре заболеваемости злокачественными опухолями кожи меланома занимает особое место, поскольку она относится к разряду агрессивных мезинхимальных опухолей и составляет 1–3% от всех онкологических заболеваний человека [3, 8]. За последние 40 лет заболеваемость МК в мире возросла примерно в 3 раза. В России также отмечается неуклонный рост заболеваемости, которая за последние 15 лет увеличилась на 70% [3]. Так, структурно меланома составляет не более 4% от всех форм злокачественных опухолей кожи, но, однако, на ее долю приходится 80% всех летальных исходов данной категории пациентов [2, 9]. Это объясняется способностью меланомы не только к местному рецидивированию или проявлению регионарных лимфогенных метастазов, но и в значительной степени к развитию отдаленных метастазов [1, 2, 9]. Нет органа, который бы не подвергнулся опухолевой атаке меланомы [5]. К моменту выявления заболевания у каждого четвертого пациента уже регистрируют регионарные или отдаленные метастазы [15].

Меланома – третья по частоте причина метастазов в кожу. Кожные и/или подкожные метастазы появляются примерно в 2–18% случаев меланомы [13, 14]. Ряд онкологов от-

мечают определенную цикличность в метастазировании меланомы, характеризующуюся сменяющимися периодами временной стабилизации и нового витка прогрессии. При этом первичный очаг меланомы может частично или полностью регрессировать – феномен спонтанной регрессии [8]. По данным некоторых авторов, у 2–5% больных с метастазами меланомы не находят первичный ее очаг [6]. Метастазы меланомы чаще всего встречаются у мужчин в возрасте 30–50 лет, в первые 2–3 года от начала заболевания. У большинства больных сравнительно быстро к поражению кожи присоединяется гематогенная диссеминация. Однако у отдельных больных метастазы в кожу могут возникнуть через длительные сроки – между 5 и 14 годами. В подобных редких случаях не исключена и возможность длительного постепенного развития уже возникшего метастатического процесса [7]. Развитие метастазов зависит от толщины и наличия изъязвления меланомы, от места расположения первичной опухоли, от времени первичного хирургического лечения, от возраста и от количества пораженных меланомой регионарных лимфатических узлов [14]. Следует учитывать, что метастазы в кожу менее дифференцированы по сравнению с первичной меланомой [7]. Поэтому особое внимание следует обратить на случаи, когда метастазы в кожу являются первичным клиническим проявлением меланомы.

## СОБСТВЕННЫЕ ДАННЫЕ

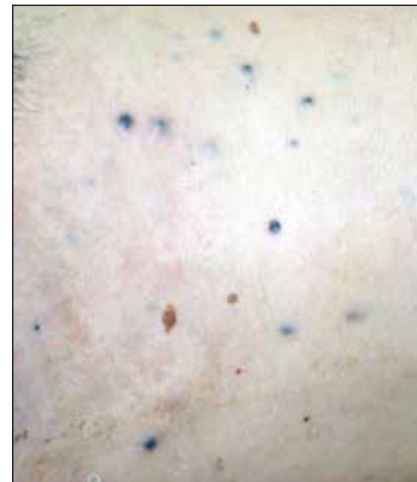
В результате анализа данных, проведенного в исследовании за период с 2000 г. по 2013 г., под наблюдением находился 221 пациент с морфологически верифицированными метастазами меланомы в кожу. Из них по локализации с меланомой кожи наблюдались и лечились



Пациент К., 68 лет. Меланома кожи волосистой части головы. pT4bN0M0. Состояние после хирургического лечения и адъювантной иммунотерапии. Прогрессирование опухоли через 8 месяцев: метастазы в кожу



Пациентка Н., 89 лет. Меланома кожи левой височной области с метастазами в кожу. Состояние после pT4bN3M0



Пациент К., 39 лет. Меланома кожи передней грудной стенки. pT4bN0M0. Бурное прогрессирование через 2 месяца после хирургического лечения: метастазы в кожу туловища



Больной К., 74 года. Меланома кожи передней грудной стенки. pT4aN0M0. Состояние после комбинированного лечения. Через 14 мес после удаления опухоли прогрессирование: мтс в кожу туловища



Пациент П., 85 лет. Меланома кожи V пальца правой стопы. pT3bN0M0. Состояние после хирургического лечения (экзартикуляции фаланги). Через 4 года после операции – метастатическое поражение кожи. Смешанная форма (сателлитная и рожеподобная)



Пациент Ю., 46 лет. Меланома кожи передней грудной стенки. pT4bN0M0. Состояние после хирургического лечения. Через 8 месяцев – метастазы в правые подмышечные лимфоузлы – подмышечная лимфаденэктомия справа. Через 2 года – отек и покраснение кожи правой половины грудной стенки: рожеподобная форма метастазов меланомы в кожу



Пациент Ш., 54 года. Множественные узловые внутрикожные метастазы меланомы кожи, которые появились через 4 месяца после удаления первичной опухоли



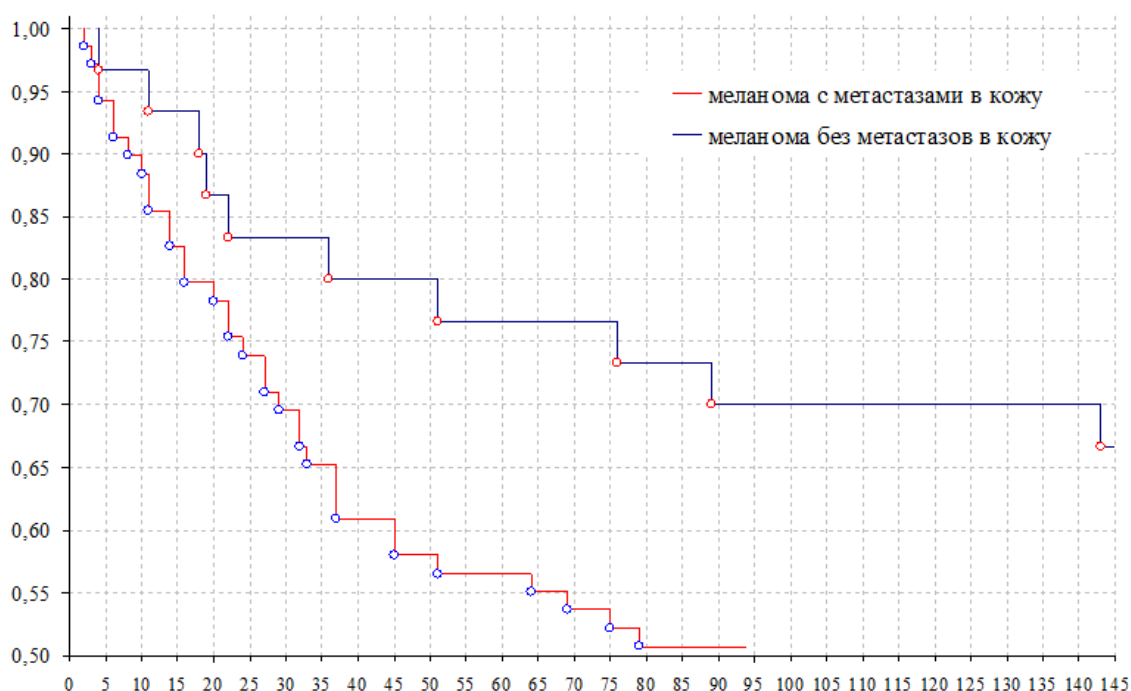
Пациентка В., 19 лет. Меланома кожи передней грудной стенки. pT4aN0M0. Состояние после хирургического лечения. На фоне адъювантной иммунотерапии через 10 месяцев появились мтс в области шеи, лица, грудной клетки

212 (96%) пациентов, с меланомой радужной оболочки – 2 (0,9%), без выявленного первичного очага – 7 (3,2%) пациентов. Средний возраст пациентов с метастазами меланомы в кожу составил 58,7+15 лет. Метастазы в кожу были выявлены на разных сроках развития первичной меланомы. Из них изначально с I стадией меланомы наблюдались 44 (19,9%) пациента: Ia – 13 (30%), Ib – 31 (70%), обнаружены метастазы в процессе прогрессирования заболевания, со II стадией – у 59 (26,7%), (IIa – 14 (23,7%), IIb – 24 (40,7%), IIc – (35,6%)), с III стадией – у 72 (32,6%), (IIIa – 23 (31,9%), IIIb – 27 (37,5%), IIIc – 22 (30,6%)), с IVa стадией – у 46 (20,8%). В зависимости от клинической картины кожных метастазов меланомы и путей их метастазирования мы выделили несколько форм: сателлитная – 72 (32,6%), тромбофлебитическая – 3 (1,6%), рожеподобная – 14 (6,3%) и узловатая – 89 (40,3%). В 36 случаях (16,3%) диагностировали одновременно сателлитную и узловую формы, а также у 7 (3,2%) пациентов отмечали сочетание сателлитной и рожеподобной форм. Сателлитная форма метастазов меланомы в кожу характеризуется возникновением вблизи первичного новообразования или рубца после удаления меланомы мелких множественных высыпаний темного или черного цвета, незначительно возвышающихся над уровнем кожи и напоминающих пятнышки от туши или чернил. Сателлиты чаще обнаруживаются при расположении первичной мела-

номы на туловище и конечностях. При рожеподобной форме поверхностное обсеменение кожи опухолевыми клетками возникает лимфогенным путем. Клинически эта форма напоминает рожу. Данные кожные метастазы слегка отечные, болезненные, синевато-красного цвета, они чаще наблюдаются при локализации первичной опухоли на висках, запястьях, груди

При узловой кожной меланоме метастазирование в кожу происходит и лимфогенным и гематогенным путем. При лимфогенном распространении выявляли участки кожи со сливными опухолевыми элементами. Очаги располагались подкожно и/или внутрикожно. При длительном существовании они изъязвлялись и кровоточили. При гематогенном распространении отмечались множественные подкожные узлы круглой или овальной формы, которые были разбросаны по всему телу. Их величина была различной: от 0,5 до 2–4 см в диаметре. Эти узлы, как правило, не сливались между собой и были покрыты неизменной кожей – нормальной или синеватой (просвечивающий меланин) окраски. Иногда узлы срастались между собой, при этом кожа становилась блестящей, натянутой, истонченной и в дальнейшем происходило её изъязвление.

Тромбофлебитическая форма встречается крайне редко. Она напоминает картину тромбофлебита. В толще кожи в нескольких сантиметрах от первичной опухоли возникают болезненные, радиально распространяющиеся уплот-



Общая выживаемость (по Каплан-Мейеру) больных с меланомой от момента постановки диагноза до контроля.

По оси ординат – выживаемость (вероятность –  $p$ ), по оси абсцисс – время (в мес). Синяя линия – меланомы без метастатического поражения кожи, красная линия – меланомы с метастатическим поражением кожи, о – случай смерти, + – цензурированные наблюдения (живые пациенты на момент анализа или больные, вышедшие из-под наблюдения в данный момент)

нения с гиперемией вокруг них. Могут быть расширены поверхностные вены. Эти уплотнения постепенно увеличиваются в размерах и изъязвляются. Данные метастазы чаще обнаруживаются при расположении первичной меланомы на нижних конечностях [4, 8].

Все больные по поводу метастазов меланомы в кожу получали системную противоопухолевую терапию. В плане комбинированного лечения по поводу диссеминации меланомы – 51 (23%) пациенту метастазы в кожу удаляли хирургическим путем, 34 (15,4%) по данному поводу использовали криодеструкцию, а 7 (3,2%) – локорегиональную химиоперфузию мелфаланом с полным эффектом. Метастазы меланомы в кожу были единственным проявлением опухолевого процесса у 48 пациентов (21,8%), также метастазы в кожу сочетались с опухолевым поражением и других органов: метастазы в мягкие ткани и лимфоузлы у 92 пациентов (41,7%), метастазы в легкие – 28 (12,6%), метастазы в печень – 21 (9,5%), метастазы в кости – 13 (5,8%), метастазы в головной мозг 11 (4,9%), метастазы в надпочечники – 6 (2,8%) и метастазы в селезенку также были обнаружены в сочетании с метастазами в кожу у 2 пациентов (0,9%). В группе наших пациентов мы также определяли вероятность дожития до определенного момента времени. Нача-

лом отсчета являлось постановка диагноза меланомы. Мы сравнили продолжительность жизни больных меланомой с метастатическим поражением кожи, и без нее. В группу без метастазов выбирали больных, схожих по полу, возрасту и стадии течения заболевания. Из 30 пациентов умерло 10, что составило 33,3%. Средняя продолжительность жизни в группе с определенным исходом от момента постановки диагноза составила 46,9+23,9 мес. Вероятность прожить 5 лет без метастатического поражения кожи составила 76,7%, 10 лет – 70,0%. В группе с метастазами из 221 человек умерло 109 (49,3%). Средняя продолжительность жизни от момента постановки диагноза составила 27,4+17,1 мес. Вероятность прожить 5 лет с метастатическим поражением кожи составила 56,5%. В группе пациентов без метастазов смертность меньше на 16% и средняя продолжительность жизни больше на 19,5 мес.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основании полученных нами данных – метастазы меланомы в кожу диагностируются относительно редко. Метастатическое поражение кожи

меланомой довольно разнообразно, что нередко осложняет диагностику как у клиницистов, так и у морфологов. Метастазы в кожу при меланоме могут быть единичными или множественными, располагаться вблизи первичного очага или вдалеке от него, могут иметь разбросанный или иногда почти сливной характер. Окраска, величина и консистенция их различны. Диагностические трудности в основном связаны с неполным сбором анамнеза, отсутствием онкологической настороженности, неправильной интерпретацией клиничко-морфологических данных, недостаточно тщательным осмотром кожного покрова больного, особенно труднодоступных участков. Метастатические поражения кожи при меланоме зачастую сочетаются с поражением других органов и систем. Морфологическое подтверждение наличия метастазов

меланомы в кожу является обязательным критерием для определения тактики лечения. В трудных случаях обязательно следует использовать дополнительные методы, в частности иммуногистохимию и/или электронную микроскопию. Больные с развившимся местным рецидивом или регионарными метастазами имеют высокий риск дальнейшего прогрессирования заболевания. Данный факт находится в полном соответствии с известной статистикой, которая свидетельствует о том, что, несмотря на возможность полного хирургического удаления подобных метастазов, отдаленная выживаемость этой категории больных не превышает 30% [11]. После появления метастазов меланомы в кожу наибольшее число больных погибает в течение первых 2 лет.

## ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

1. Барчук А. С. Хирургическое лечение меланомы // Практическая онкология. – 2001. – № 4. – С. 30–36.  
Barchuk A. C. Surgical treatment of a melanoma//Practical oncology. – 2001. – No. 4. – Page 30–36.
2. Демидов Л. В., Утяшев И. А., Харкевич Г. Ю. Подходы к диагностике и терапии меланомы кожи: эра персонализированной медицины. Consilium Medicum – 2013. – № 2.  
Demidov L. V., Utyashev I. A., Harkevich G. Yu. Approaches to diagnostics and therapy of a melanoma of skin: an era of the personalized medicine. Consilium Medicum – 2013. – No. 2.
3. Константинова М. М., Савкова Р. Ф., Демидов Л. В. и др. Оценка эффективности и безопасности фотемустина в монорежиме и в комбинации с производными платины (карбоплатином или цисплатином) при лечении диссеминированной меланомы. // Современная онкология. – 2009. – Т. 11. – № 3. – С. 56–62.  
Konstantinova M. M., Savkov R. F., Demidov L. V., et al. An assessment of efficiency and safety of a fotemustin in the monomode and in a combination with platinum derivatives (karboplatiny or tsisplatin) at treatment of a disseminirovanny melanoma.//Modern oncology. – 2009. – T. 11. – No. 3. – Page 56–62.
4. Ламоткин И. А. Опухоли и опухолеподобные поражения кожи. // Атлас. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний. – 2006. – С. 152–156.  
Lamotkin I. A. Tumors and opukholepodobny damages of skin.// Atlas. – М.: BINOMIAL. Laboratory of knowledge. – 2006. – Page 152–156.
5. Ламоткин И. А., Серяков А. П., Коржиков А. В. История дерматоонкологии в Главном военном госпитале имени Н. Н. Бурденко. – М.: Гвкг им.Н.Н. Бурденко. – 2008. – 61 с.  
Lamotkin I. A., Seryakov A. P., A. V. Istoriya's Dry biscuits of a dermatoonkologiya in the Main military hospital of N. N. Burdenko. – М.: GVKG of N. N. Burdenko. – 2008. – 61 pages.
6. Марочко А. Ю., Косых Н. Э., Брянцева А. И. Метастазы меланомы без выявленного первичного очага. Дальневосточный медицинский журнал № 1 / 2009. – С. 5–9.  
Marochko A. Yu., Slanting N. E., Bryantsev A. I. Melanoma metastasises without the revealed primary center the Far East medical magazine No. 1/2009. – Page 5–9.
7. Молочков В. А., Хлебникова А. Н., Багапш Л. С. и др. Кожные метастазы рака внутренних органов и меланомы // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2009. – № 5. – С. 11–15.  
Molochkov V. A., Khlebnikova A. N., Bagapsh L. S., et al. Skin metastasises of a cancer of internals and melanoma//Russian magazine of skin and venereal diseases. – 2009. – No. 5. – Page 11–15.
8. Титов К. С., Ротин Д. Л., Казаков А. М., Щербакова Е. А. Роль интегринов в инвазии и метастазировании злокачественных опухолей кожи. // Злокачественные опухоли. – 2016. – № 1. – С. 5–9.  
Titov K. S., Ratteen D. L., Kazakov of A. M. Scherbakov E. A. Rol of integrin in an invasion and

metastazirovaniye of malignant tumors кожи.//Malignant tumors.– 2016.–№ 1.– Page 5–9.

9. Каприн А. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность). М.: ФГБУ «МНИОИ им. Герцена» Минздрава России.– 2014 г.– С. 250.

Kaprin A. V., Petrova G. V. Malignant new growths in Russia in 2012 (incidence and mortality). М.: Federal State Budgetary Institution MNIOIIM. Gertsena of Minzdravarossiia.– 2014 – Page 250.

10. Burg G. Atlas of Cancer of the Skin // New York, London: Churchill Livingstone.– 2000.– P. 209–218.

11. Mackie R. M., Cascinelli N., Kirkwood et al. Особенности заболевания и общие принципы ведения больных с меланомой кожи (МК) // Меланомная программа ВОЗ //

Научный редактор русской версии проф. Демидов Л. В.– 2004.– 24с.

12. Mikheeva O. Yu. Metastatic skin lesion with the most common malignant tumors. Dis. Moscow; 2011. Ivanov O. L., ed. Skin and Venerologie diseases. Moscow: Medicine; 2007. Lamotkin I. A. Tumors and tumor-like lesions of the skin. Atlas. Moscow: Meditsina; 2006.

13. Savoia P., Fava P., Nardt T. et al. Skin metastases of malignant melanoma: a clinical and prognostic survey // Melanoma Res.– 2009.– Vol. 19.– № 5.– P. 321–326.

14. Soyer H. P., Argenziano G., Hofmann-Wellenhof R. et al. / Color Atlas of Melanocytic Lesions of the skin.– 2007.– P. 260–264.

15. Tilgen W. Malignant melanoma current therapeutic concepts. // Oncologie.– 2000.– Vol. 18.– P. 534–547.