

DOI: [https://doi.org/10.34287/ММТ.1\(44\).2020.15](https://doi.org/10.34287/ММТ.1(44).2020.15)**Н. Ю. Красовська, І. В. Мелешкіна, В. О. Каширін***Государственное учреждение «Запорожская медицинская академия последипломного образования  
Министерства здравоохранения Украины»  
Запорожье, Украина***N. Y. Krasovskaya, I. V. Meleshkina, V. A. Kashirin***State Institution «Zaporizhia Medical Academy of post-graduate education Ministry of Health of Ukraine»  
Zaporizhzhia, Ukraine*

## МЕЛАНОМА ПОЛОСТИ НОСА. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

### Melanoma of nasal cavity. Literature review and clinical case report

#### Резюме

Первичная злокачественная меланома слизистой оболочки носа является редким заболеванием, встречающимся менее чем в 0,5–0,7% всех меланом, но имеет худший прогноз из-за своей агрессивности, по сравнению с кожной формой.

Большинство меланомы в носу не обнаруживаются на ранней стадии и статистика выживаемости за последние годы не улучшается. Инцизионная биопсия противопоказана, поскольку это может увеличить распространение метастазов. Цитология, безусловно, более простой и безопасный метод получения быстрого диагноза.

В большинстве случаев меланомы слизистой оболочки носа были обнаружены уже при инфильтрации мышц, хрящей или костей, и кранио-фациальная резекция остается «золотым стандартом» для этих опухолей, но и эндоскопическое удаление меланомы слизистой оболочки носа (при ограниченных опухолях) имеет сравнимые результаты с открытыми подходами.

В статье рассмотрена соответствующая медицинская литература (клиника, классификация, гистология, лечение и выживаемость) и приведены наблюдения за пациентом с первичной злокачественной меланомой носа.

**Ключевые слова:** меланома, слизистая оболочка, нос.

#### Abstract

Primary malignant melanoma of the nose mucosa is a rare disease and seen in less than 0,5–0,7% among all melanomas, but has a worse prognosis because of its aggressiveness compared with that of the cutaneous form. Most of the nasal melanomas are not detected in early stage and survival statistics have not improved over the last years. The incisional biopsy is contraindicated, as this may increase metastatic spread. Cytology is definitely a simpler and safer method of getting a quick diagnosis.

Most melanomas of nasal mucosa were found when infiltrating muscle, cartilage, or bone, that's why craniofacial resection remains the «gold standard» for these tumors, but and endoscopic resection of sinonasal mucosal melanoma (at limited tumors) has comparable outcomes to open approaches.

In report review the relevant medical literature (clinic, classification, histology, treatment and survival) and case observation of patient with primary nasal malignant melanoma.

**Keywords:** melanoma, mucous membrane, nose.

#### ВВЕДЕНИЕ

Меланома – наиболее опасное, прогностически крайне неблагоприятное и резистентное ко всем видам традиционной терапии злока-

чественное заболевание, в развитие которой вовлечены как внешние (ультрафиолетовое облучение, травматизация предшествующего невуса), так и внутренние (наследственные генетические) факторы. Так, в меланоммах поверхности

кожи доминируют мутации в генах BRAF (50%), NRAS (20%), а активирующие мутации KIT выявляют в 20–30% случаев меланомы акраль-ной или мукозальной локализации. Причем, первичные меланомы слизистой оболочки полости носа являются крайне редкими опухолями, составляющими до 0,5–0,7% от всех меланом, но более агрессивными, чем их кожные аналоги [1–3].

### КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И КЛАССИФИКАЦИЯ

Как и другие злокачественные новообразования, меланомы слизистой оболочки полости носа могут проявлять себя нарастающим односторонним затруднением носового дыхания и/или периодическими носовыми кровотечениями [4–6]. При риноскопии, первоначально, и в большинстве случаев, меланома имеет вид хо-

рошо пигментированного полиповидного образования, возможно с изъязвлением и/или с некротическими участками, или, что более редко, как банальный полип слизистой оболочки полости носа, существенно не отличающийся по окраске от окружающих тканей (рис. 1). Однако, по мере роста, опухоль распространяется в околоносовые пазухи, носовую часть глотки, крыло-небную ямку, орбиту, а через ситовидную пластинку решетчатой кости в переднюю черепную ямку. При этом следует отметить, что ранняя диагностика меланомы носа – единственная возможная надежда на выживание больного, поэтому следует обращать внимание даже на незначительные назальные симптомы. Причем, инцизионная биопсия противопоказана, поскольку может увеличить распространение метастазов. Цитология, безусловно, более простой и безопасный метод получения быстрого диагноза.

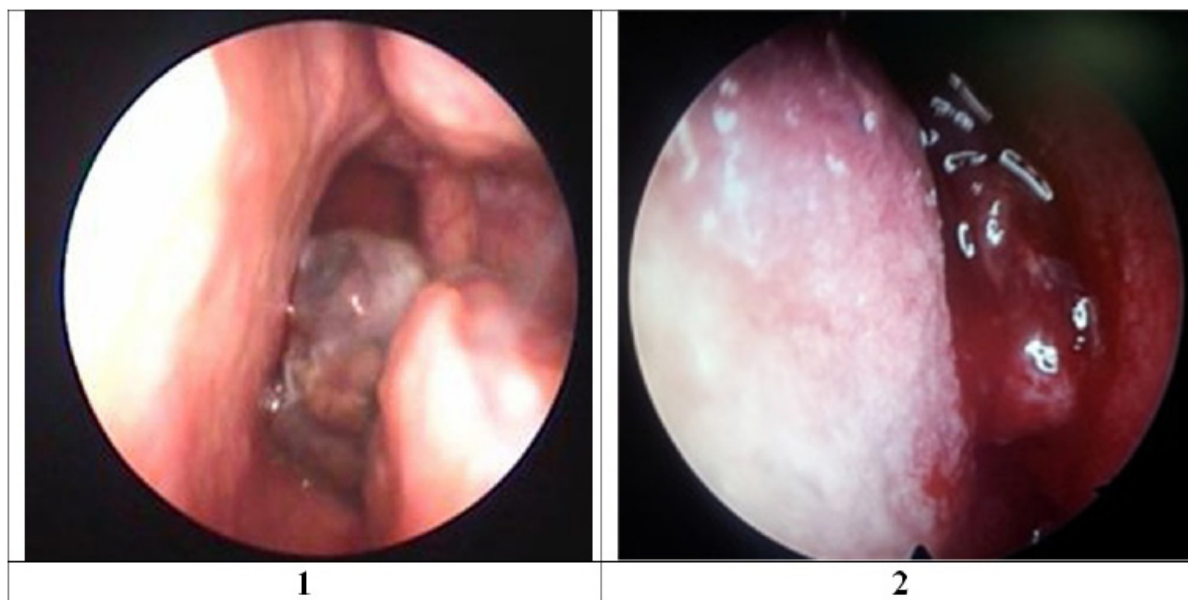


Рис. 1. Злокачественная меланома слизистой оболочки полости носа [7].

А – хорошо пигментированное полиповидное образование, исходящее из левой нижней носовой раковины.  
В – амеланотическая меланома слизистой оболочки полости носа

До настоящего времени не существует единого мнения относительно определения стадийности меланомы слизистой оболочки, а предлагаемые варианты варьируются между, а иногда и внутри анатомических мест происхождения [8]. Так, в литературе, описывающей меланому влагаллица, используется как система стадирования кожи AJCC (Американский объединенный комитет по раку), так и система Международной федерации гинекологии и акушерства, а разработанная еще в 1970 году система стадирования для меланомы кожи головы и шеи, используется и к случаям меланомы слизистой оболочки, но редко применяется в клинической практике и имеет значимые отличия от предложенной AJCC

(TNM classification, 7th edition, 2010), где стадирование начинается со стадии T3, как наиболее часто диагностируемой ограниченной формы заболевания [9, 10, 11–14].

Традиционная оценка по уровню инвазии (W. H. Clark, 1967) и толщине опухоли (A. Breslow, 1970) – наиболее важный прогностический фактор при локализованной меланоме кожи, не могут быть применены к меланоме слизистой оболочки, к гистологическому стадированию которой, применима такая система:

I уровень инвазии – меланома in situ (без инвазии или только с микроинвазией, единичные разрозненные клетки кластеры более чем из 10 атипичных меланоцитов вблизи эпителиально-субэпителиального соединения);

II уровень инвазии – вторжение только в собственную пластинку;

III уровень – глубокая инвазия в скелетную мышцу, кость или хрящ (рис. 2).

Таблица 1

## TNM классификация меланомы слизистой оболочки головы и шеи

Первичная опухоль	
T3	Поражение слизистой оболочки
T4a	Вовлечение в процесс подлежащие мышцы, хрящи, кости или покрывающую кожу
T4b	Вовлечение в процесс основания черепа, инвазия в твердую мозговую оболочку, мозг, поражение IX, X, XI, XII черепного нерва, прорастание в орбиту, жевательное пространство, сонную артерию, превертебральное пространство или структуры средостения
Региональные лимфатические узлы	
NX	Регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены
N0	Отсутствие регионарных метастазов в лимфатических узлах
N1	Наличие регионарных метастазов в лимфатических узлах
Отдаленные метастазы	
M0	Отсутствие отдаленных метастазов
M1	Наличие отдаленных метастазов
Клинические стадии	
III	T3 N0 M0
IVA	T4a N0 M0, T3-T4a N1 M0
IVB	T4b любое N M0
IVC	Любое T любое N M1
Клинические стадии по рекомендации С. М. Balch et al. (2009)*	
I	T1 N0 M0
II	T2-4 N0 M0
IIIА	T1-4 N1 M0
IIIВ	T1-4 N2 M0
IV	Любое T любое N M1-4

**Примечание:** \* – доминирующим компонентом в определении категории M является место отдаленных метастазов (M1 – только легкое; M2 – только печень; M3 – только мозг; M4 – другие локализации)

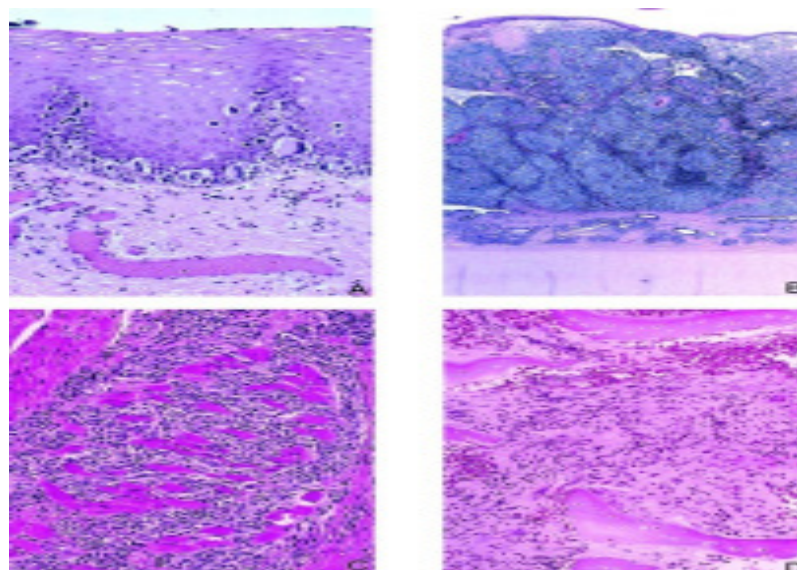


Рис. 2. Меланома слизистой оболочки [15].

A – I уровень инвазии, меланома *in situ*, включающая только плоский эпителий.

B – II уровня инвазии, меланома, проникающая в базальную пластинку (подслизистые железы и хрящи не вовлечены).

III уровень инвазии, меланома, проникающая в скелетную мышцу – C, кость – D

## ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Большинство источников описывают архитектуру или паттерн роста меланом слизистой оболочки полости носа как псевдопапиллярные или перителиоматозные, когда опухоли демонстрировали множественные периваскулярные слои опухолевых клеток и саркоматоидные, когда они напоминали плеоморфную саркому [15, 16]. При этом, опухолевые клетки описывают как эпителиоидные, веретенообразные, смешанные или недифференцированные (если недифференцированные клетки составляли более 25% популяции опухолевых клеток). Недифференцированные клетки – маленькие, круглые, «синие» клетки со скудной цитоплаз-

мой и гиперхроматическими ядрами от малого до среднего, напоминающими неходжкинскую лимфому, либо они были крупными, заметно плеоморфными, многоядерными причудливыми гигантскими клетками (рис. 3).

Диагноз меланомы подтверждается наличием меланинового пигмента в опухолевых клетках и/или иммуногистохимической демонстрацией: положительными в отношении тирозиназы и Mart-1/Melan-A (100%), с HMB-45 (98%), с белком анти-S-100 (95%) и с D5 (91%), но ни одна десмопластическая меланома не была положительной с D5. Для десмопластических опухолей слизистой оболочки анти-S-100 белок остается наиболее чувствительным маркером [17–19].

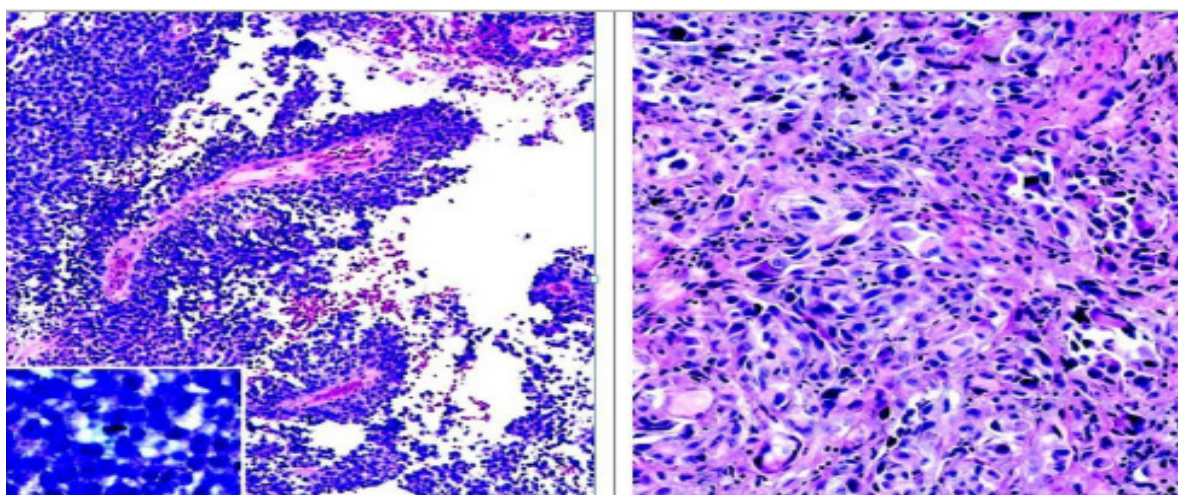


Рис. 3. Меланома слизистой оболочки полости носа [15, 16].

А – псевдопапиллярная архитектура, состоящая из недифференцированных клеток. Вставка: недифференцированные, маленькие круглые «синие» клетки со скудной цитоплазмой.

В – саркоматоидная архитектура: крупные, плеоморфные недифференцированные клетки

## ЛЕЧЕНИЕ И ВЫЖИВАЕМОСТЬ

Локализация злокачественных новообразований полости носа и околоносовых пазух рядом с критическими нервно-сосудистыми структурами, их близость к орбите и мозгу, обуславливает сложность и потенциальную опасность любых хирургических вмешательств. Вместе с тем, как и для других опухолей, при синоназальной меланоме, хирургия остается ведущим, если не единственным, методом, а открытая (кранио-фациальная – CFR) резекция является «золотым стандартом» в лечении больных с данной патологией. Однако, в последнее десятилетие все больше авторов указывают на возможность и целесообразность применения эндоскопической хирургии при меланоме слизистой оболочки полости носа, но при тщательном отборе больных (ограниченное локальное распространение новообразования), наличие современной аппаратуры и инструментария, опытной командой хирургов [20–23]. Только при таких условиях

можно рассчитывать на сопоставимую и даже лучшую выживаемость больных, по сравнению с открытыми операциями [24–26]. Так, абсолютная 3-летняя разница между пациентами при CFR и эндоскопической резекцией для местной безрецидивной выживаемости (LRFS – local recurrence-free survival), безрецидивной выживаемости (DFS – disease-free survival) и общей выживаемости (OS – overall survival) составила 11, 16 и 12%, соответственно [27].

Общая 5-летняя выживаемость больных меланомой слизистой оболочки полости носа не превышает 25–40%. Местный рецидив наблюдается в ~ 50% случаев, и метастазирование является распространенным явлением. Причем, многофакторный анализ показал, что ни одна из скорректированных переменных (статус края резекции, стадия опухоли или хирургический доступ) не была статистически значимо связана с выживаемостью больных [6, 25, 27, 28].

## СОБСТВЕННОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Больная Ш., 29 лет, поступила в ЛОР-клинику 11.11.2013 года. Анамнез – 6.11.2013 больной по месту жительства (Бердянск) был удален «полип» слизистой оболочки, расположенный в области передней трети левой нижней носовой раковины. Гистологическое заключение – ангиосаркома.

При передней риноскопии слева в области нижней поверхности передней трети левой нижней носовой раковины участок эрозии слизистой оболочки (3 × 3 мм) с тонким белесоватым налетом. При цитологическом исследовании (мазок-отпечаток из зоны эрозии) – в мазке обнаружены клетки, исходящие из злокачественного новообразования. При пересмотре «стекла» в Запорожском областном патологоанатомическом бюро – саркома Капоши (рекомендовано иммунофенотипирование).

В плановом порядке, 14.11.2013 больная взята в операционную. Операция выполнена с использованием общего обезболивания, открытым доступом с резекцией передних двух третей левой нижней носовой раковины. Достаточно неожиданным был результат патогистологического исследования операционного материала – в препарате фрагмент носовой раковины с умеренным отеком, полнокровием сосудов, единичными очагами кровоизлияний, рассеянной лимфо-лейкоцитарной инфильтрацией. Опухолевого роста в присланном материале нет.

В послеоперационном периоде проведен курс противовоспалительной терапии. Больная выписана из отделения 4.12.2013 в удовлетворительном состоянии.

Цитологические исследования при контрольных осмотрах:

– 30.12.2013, в мазках на фоне элементов воспаления (нейтрофилы 2–3 поля зрения) многоядерные клетки типа инородного тела, клетки плоского эпителия с выраженными дегенеративными изменениями;

– 4.02.2014, в мазках на фоне элементов воспа-

ления клетки плоского эпителия с выраженными дегенеративными изменениями;

– 15.04.2014, в препаратах в значительном количестве расположены нейтрофилы и скопления клеток мерцательного эпителия в стадии пролиферации.

При контрольном осмотре 14.05.2014, при передней риноскопии, выявлена гиперемия слизистой оболочки в области левой средней носовой раковины, а цитологическое исследование определило наличие групп клеток с выраженными признаками атипии. Больная была направлена на консультацию в институт отоларингологии им. проф. А. И. Коломийченко АМН Украины, где при пересмотре всех имеющихся гистологических препаратов был установлен диагноз – меланома слизистой оболочки полости носа. Диагноз был подтвержден и в Национальном институте рака – меланома слизистой оболочки полости носа и решетчатого лабиринта, а столь бурное и быстрое, после проведенной операции, прогрессирование заболевания, вероятно, можно объяснить наличием сателлитов первичной опухоли.

К сожалению, рекомендованный и проведенный больной курс терапии эффекта не имел.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Меланомы слизистой оболочки представляют собой агрессивные формы злокачественных новообразований, имеющие собственные системы стадирования и, хотя принципы оказания медицинской помощи между меланомами кожи и слизистых оболочек одинаковы, существуют критические различия, которые должны влиять на принятие клинических решений. Лечение же больных со злокачественными новообразованиями головы и шеи, в частности и с меланомами слизистых оболочек полости рта, глотки, гортани, полости носа и околоносовых пазух, должно проводиться в соответствующих, самостоятельно функционирующих отделениях онкологических диспансеров – отделениях «Голова-шея».

## ЛИТЕРАТУРА

1. Bertolotto C. Melanoma: from melanocyte to genetic alterations and clinical options. Scientifica (Cairo). 2013; 2013: 635203. DOI: 10.1155/2013/635203.

2. Mazurenko NN. Genetic alterations and markers of melanoma. Uspekhi molekulyarnoy onkologii. 2014; 2: 26–35.

3. Bhartiya R, Prasad KM. Malignant Melanoma of Nasal Cavity – A Case Report. J Clin Diag Res. 2015; 9 (12): ED21–ED22. DOI: 10.7860/JCDR/2015/17009.6995.

4. Clifton N, Yarrison L, Bradley PJ, Jones NS.

Malignant melanoma of nasal cavity and paranasal sinuses: report of 24 patients and literature review. J Laryngol Otol. 2011; 125 (5): 479-485. DOI: 10.1017/S0022215110002720.

5. Uysal İÖ, Misir M, Polat K et al. Primary malignant melanoma of the nasal cavity. J Craniofac Surg. 2012; 23 (1): e2–5. DOI: 10.1097/SCS.0b013e3182420575.

6. Gulian L, Houette A, Montalban A et al. Mucosal melanoma of the nasal cavity and paranasal sinuses. Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis. 2014; 131 (6): 365–369. DOI: 10.1016/j.anorl.2013.11.004.

7. Verna RK, Lokesh KP, Gupta K, Panda NK. Sinonasal amelanotic malignant melanoma – A diagnostic dilemma. *Egyptian J Ear, Nose, Throat and Allied Sciences*. 2015; 16 (3): 275–278. DOI: 10.1016/j.ejenta.2015.07.007.
8. Tyrrell H, Payne M. Combatting mucosal melanoma: recent advances and future perspectives. *Melanoma Manag*. 2018; 5 (3): MMT11. DOI: 10.2217/mmt-2018-0003.
9. Seifried S, Haydu LE, Quinn MJ et al. Thompson JF. Melanoma of the vulva and vagina: principles of staging and their relevance to management based on a clinicopathologic analysis of 85 cases. *Ann. Surg. Oncol*. 2015; 22 (6): 1959–1966. DOI: 10.1245/s10434-014-4215-3.
10. Ballantyne AJ. Malignant melanoma of the skin of the head and neck. An analysis of 405 cases. *Am. J. Surg*. 1970; 120 (4): 425–431. DOI: 10.1016/s0002-9610(70)80001-0.
11. Balch CM, Gershenwald JE, Soong SJ. Final version of 2009 AJCC melanoma staging and classification. *J. Clin. Oncol*. 2009; 27 (36): 6199–6206. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.4799.
12. Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol*. 2010; 17 (6): 1471–1474. DOI: 10.1245/s10434-010-0985-4.
13. Tacastadas JD, Bray J, Cohen YK et al. Update on primary mucosal melanoma. *J Am Acad Dermatol*. 2014; 71 (2): 366–375. DOI: 10.1016/j.jaad.2014.03.031.
14. Warszawik-Hendzel O, Slowinska M, Olszewska M, Rudnicka L. Melanoma of the oral cavity: pathogenesis, dermoscopy, clinical features, staging and management. *J Dermatol Case Rep*. 2014; 8 (3): 60–66. DOI: 10.3315/jdcr.2014.1175.
15. Prasad ML, Busam KJ, Palet SG et al. Clinicopathologic differences in malignant melanoma arising in oral squamous and sinonasal respiratory mucosa of the upper aerodigestive tract. *Arch Patol Lab Med*. 2003; 127 (8): 997–1002. DOI: 10.1043/1543-2165(2003)127<997:CDIMMA>2.0.CO;2.
16. Prasad ML, Patel SG, Huvos AG et al. Primary mucosal melanoma of the head and neck: a proposal for microstaging localized, Stage I (lymph node-negative) tumors. *Cancer*. 2004; 100 (8): 1657–1664. DOI: 10.1002/cncr.20201.
17. Prasad ML, Jungbluth AA, Iversen K, Huvos AG, Busam KJ. Expression of melanocytic differentiation markers in malignant melanomas of the oral and sinonasal mucosa. *Am J Surg Pathol*. 2001; 25 (6): 782–787. DOI: 10.1097/00000478-200106000-00010.
18. Ordonez NG. Value of melanocytic-associated immunohistochemical markers in the diagnosis of malignant melanoma: a review and update. *Hum Pat*. 2014; 45 (2): 191–205. DOI: 10.1016/j.humpath.2013.02.007.
19. Heinsteinst VA, Ievleva AG, Imyatinov EN, Shelekhova KV. Immunohistochemical and genetic profile of melanomas with spindle cell morphology. *Arkhiv patologii*. 2015; 77 (4): 17–23. DOI: 10.17116/patol201577417-23.
20. Kasemsiri P, Prevedello DM, Otto BA et al. Endoscopic endonasal technique: treatment of paranasal and anterior skull base malignancies. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2013; 79 (6): 760–779. DOI: 10.5935/1808-8694.20130138.
21. Cao W, Guan B, Yu A et al. Treatment and outcomes of endoscopic surgery and traditional open resection in sinonasal mucosal melanoma. *Acta Otolaryngol*. 2017; 137 (8): 862–867. DOI: 10.1080/00016489.2017.1300939.
22. Miglani A, Patel SH, Kosiorek HE et al. Endoscopic resection of sinonasal mucosal melanoma has comparable outcomes to open approaches. *Am J Rhinol Allergy*. 2017; 31 (3): 200–204. DOI: 10.2500/ajra.2017.31.4435.
23. Gariton DA, David Beahm D, Chui AG. Sinonasal malignancies: Endoscopic treatment outcomes. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2019; 4 (2): 259–263. DOI: 10.1002/lio2.249.
24. Higgins TS, Thorp B, Rawlings BA, Han JK. Outcome results of endoscopic vs craniofacial resection of sinonasal malignancies: a systematic review and pooled-data analysis. *Int Allergy Rhinol*. 2011; 1 (4): 255–261. DOI: 10.1002/alr.20051.
25. Ledderose GJ, Leuing A. Surgical management of recurrent sinonasal mucosal melanoma: endoscopic or transfacial resection. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2015; 272 (2): 351–356. DOI: 10.1007/s00405-014-3119-y.
26. Huang Y, Qiu QH, Zhang SX. Endoscopic surgery for primary sinonasal malignancies: Treatment outcomes and prognostic factors. *Ear Nose Throat J*. 2018; 97 (6): E24–E30.
27. Sayed Z, Migliacci JC, Cracchiolo JR et al. Association of Surgical Approach and Margin Status With Oncologic Outcomes Following Gross Total Resection for Sinonasal Melanoma. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017; 143 (12): 1220–1227. DOI: 10.1001/jamaoto.2017.2011.
28. Lundberg M, Haapaniemi A, Yagstjrm J et al. Similar survival outcome after endoscopic and open approaches for sinonasal mucosal melanoma. *Rhinology*. 2019; 57 (2): 132–138. DOI: 10.4193/Rhin18.123.