

Для цитирования: Рзаева В.Ш., Гафтон Г.И., Анисимов В.В., Семилетова Ю.В., Мяснянкин М.Ю., Гафтон И.Г. Метастазы меланомы без клинически определяемой первичной опухоли. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (3): 79–85. DOI: 10.21294/18144861-2017-16-2-79-85
For citation: Rzaeva V.Sh., Gafton G.I., Anisimov V.V., Semiletova Yu.V., Myasnyankin M.Yu., Gafton I.G. Metastases of melanoma without clinically evident primary tumor. Siberian Journal of Oncology. 2017; 16 (3): 79–85. DOI: 10.21294/18144861-2017-16-2-79-85

МЕТАСТАЗЫ МЕЛАНОМЫ БЕЗ КЛИНИЧЕСКИ ОПРЕДЕЛЯЕМОЙ ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ

В.Ш. Рзаева¹, Г.И. Гафтон^{1,3}, В.В. Анисимов¹, Ю.В. Семилетова^{1,2},
М.Ю. Мяснянкин¹, И.Г. Гафтон¹

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ, г. Санкт-Петербург¹
197758, г. Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68. E-mail: vikky30@yandex.ru¹
ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»
Минздрава России, г. Санкт-Петербург²
191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41²
ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. И.П. Павлова»
Минздрава России, г. Санкт-Петербург³
197022, г. Санкт-Петербург, ул. Льва Толстого, 6–8³

Аннотация

Цель исследования. Систематизация данных, имеющих в современной литературе, о диагностике и лечении метастазов меланомы без клинически определяемого первичной опухоли. **Материал и методы.** Анализ результатов лабораторно-инструментальной диагностики, хирургического и лекарственного лечения, представленных в рандомизированных клинических исследованиях, опубликованные за последние 10 лет в Medline, Embase и Кохрановской библиотеке. **Результаты.** Несмотря на постоянное совершенствование технологий обследования, на долю меланомы приходится до 12,6% от всех случаев метастазов рака без клинически определяемой первичной опухоли. Метастазы меланомы без клинически определяемой первичной опухоли составляют приблизительно от 1% до 8% от всех случаев меланомы. **Заключение.** Проблема метастазов меланомы без клинически определяемой первичной опухоли остается малоизучена. Литературные данные немногочисленны и иногда даже противоречивы. Поэтому необходимы дальнейшие проспективные исследования особенностей клинического течения и оптимизация диагностики и лечения больных с ММБПО.

Ключевые слова: метастазы меланомы без клинически определяемой первичной опухоли, спонтанная регрессия, иммуногистохимическое исследование, молекулярно-генетический анализ, комбинированное лечение.

Меланома кожи представляет собой злокачественную опухоль, возникающую в результате неопластической трансформации меланобластов, меланоцитов и невусных клеток, являясь первым локальным проявлением общего неопластического заболевания всей меланоцитарной системы организма человека [1]. Известно, что меланома может локализоваться не только в коже, но и в других органах и тканях. По данным ряда авторов, эта опухоль поражает кожу приблизительно в 87 % наблюдений, сосудистую оболочку глаза – в 7 %, а также возможно развитие меланомы в слизистых оболочках носа, ротоглотки, пищевода, вульвы,

влагалища, нижеампулярного отдела прямой кишки, мочевого пузыря и уретры [2, 3].

У некоторых больных первое клиническое проявление меланомы может выражаться возникновением метастазов в лимфатических узлах, в мягких тканях или во внутренних органах. Несмотря на тщательное клиническое обследование этих пациентов или даже данные аутопсии, выявить у них первичную опухоль не удается. В онкологической практике такая клиническая форма заболевания получила название «метастазы» меланомы без наличия клинически определяемой первичной опухоли (ММБПО). Возникновение у больных метастазов без клинически определяемой первичной

злокачественной опухоли не является клинической особенностью, характерной только для меланом. Частота случаев, когда онкологическое заболевание диагностируется по наличию метастазов, а локализация первичной опухоли даже при тщательном патологоанатомическом исследовании остается неизвестной, составляет от 3 до 15 % случаев от всех онкологических заболеваний [4–8]. Причем при гистологическом исследовании пораженных лимфатических узлов в 50–80 % случаев обнаруживаются клетки плоскоклеточного рака, в 20–40 % – клетки аденокарциномы, в 10–15 % – меланомы.

Возникновение метастазов меланомы без клинически определяемой первичной опухоли патогенетически может быть обусловлено исчезновением первичной меланомы кожи в процессе ее травматизации или полного разрушения, спонтанной регрессии и беспигментного варианта течения. По данным ряда авторов, клинические и гистологические проявления частичной спонтанной регрессии наблюдаются у 10–56 % больных первичной меланомой кожи. Полная спонтанная регрессия первичной опухоли у больных меланомой кожи является казуистикой и встречается в 0,3 % наблюдений [9, 10]. Также по литературным данным, причинами отсутствия первичной опухоли являются невозможность визуально дифференцировать первичную опухоль от доброкачественных пигментных невусов, локализация ее в глубоких слоях кожи, а также во внутренних органах и в лимфатических узлах в результате дисонтогенеза или захвата меланоцитов лимфатическими узлами в течение жизни человека [3, 4]. Пациенты с ММБПО составляют примерно от 1 до 8 % от всех случаев меланомы и до 12,6 % – среди всех случаев метастазов рака без первичной опухоли [10–12].

Впервые термин «метастаз рака без клинически определяемой первичной опухоли (*metastasis cancer of unknown primary tumor*)» был предложен T. Das Gupta et al. в 1963 г., которые проводили исследование с включением группы пациентов с метастазами меланомы неизвестной первичной опухоли [13]. В настоящее время в литературе можно встретить целый ряд терминов, обозначающих «метастаз рака без клинически определяемой первичной опухоли» (син.: «метастаз рака с неизвестным первичным очагом», «метастаз рака из невыявленного первичного очага», «*cancer of unknown primary*», «*tumor of unknown primary*», «*unknown primary origin*», «*occult primary*» и другие), смысл которых в разных публикациях может существенно изменяться в зависимости от использованных методов обследования больных [3, 4, 6, 13].

Мы, как и большинство авторов, под метастазами меланомы без клинически определяемой первичной опухоли подразумеваем те случаи, когда первичная меланома остается невыявленной как при

первичном обследовании пациента, так и в течение всего его лечения. Для научного обоснования оптимальной стратегии диагностики и лечения ММБПО необходимы рандомизированные исследования, которые в силу специфики этой патологии до сих пор не проводились, однако к определенным выводам все же можно прийти на основе анализа немногочисленных публикаций. У пациентов с ММБПО при обращении могут иметь место как метастазы в лимфатических узлах, так и метастазы во внутренние органы. По некоторым наблюдениям, у до 75 % больных метастазы локализовались более чем в 5 органах [3, 14, 15]. Наиболее частым является метастазирование в периферические лимфатические узлы. Метастатическому поражению подвержены любые группы лимфатических узлов. Отмечается, что у таких больных чаще поражаются подмышечные лимфатические узлы (25,3 %), в 1 случае наблюдалось двустороннее поражение. Лимфоузлы шеи поражаются в 29,4 % случаев, в 1 наблюдении двустороннее поражение; в 2,9 % – лимфоузлы шеи; в 14,7 % – паховой области, в 8,8 % – пахово-подвздошной области, в 8,8 % – поражение более двух коллекторов лимфатических узлов. В 69,1 % случаев отмечено множественное поражение лимфатических узлов, в 17 % имелись висцеральные метастазы. Исследователям удалось установить, что ММБПО в 2,5–3 раза чаще встречаются у мужчин (64,7 %), чем у женщин (35,3 %). Возраст больных составлял от 17 до 79 лет, в среднем – 42,3 года. Продолжительность анамнеза составляла от 1 мес до 3 лет, в среднем – 5,1 мес [7, 12, 16–18].

При анализе анамнестических данных отмечено, что у 42,9 % больных на коже имелись различные пигментные образования. Из них у 11,8 % больных отмечено травматическое повреждение пигментного образования с последующей спонтанной регрессией опухоли, у 14,7 % – спонтанная регрессия без травматического повреждения. В 11,8 % случаев при поступлении в клинику на коже имелся депигментированный участок от 0,2 до 1,5 см в диаметре, в 3,3 % – рубец после травмы пигментного образования.

Таким образом, все пациенты с ММБПО могут быть условно разделены на две группы. Первая группа представлена больными с первичной меланомой, которая по своим размерам, скрытой локализации и метаболической активности находится вне пределов диагностических возможностей и поэтому не может быть обнаружена. Ко второй группе относятся больные со спонтанно регрессировавшей или механически разрушенной и к моменту наблюдения полностью отсутствующей первичной меланомой. По данным ряда авторов [3, 4, 19], частичная или полная самопроизвольная регрессия первичной меланомы может иметь место в 15 % случаев. Время от спонтанной регрессии пигментных образований кожи до появления

увеличенных лимфатических узлов составило от 1 года до 17 лет, в среднем 3 года [16].

В свое время физикальное обследование являлось основным и единственным методом в поиске первичной меланомы. В настоящее время такое обследование является недостаточным в связи с возможными микроскопическими размерами первичной меланомы [1]. Учитывая тот факт, что меланома относится к категории нейроэктодермальных опухолей и часто располагается не только на коже верхних и нижних конечностей, туловища и головы, а также встречается на сосудистой оболочке глаза и слизистых оболочках внутренних органов, пациенты с ММБПО наряду с осмотром кожных покровов обязательно должны быть подвергнуты тщательному клиническому обследованию слизистых оболочек и внутренних органов [3, 12]. Еще в 1963 г. Das Gupta предложил включить в медицинские осмотры пациентам с ММБПО офтальмоскопию и осмотр аногенитальной области [13].

Усовершенствование методов ультразвуковой и эндоскопической диагностики, появление компьютерной (КТ), магнитно-резонансной (МРТ) и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) предоставило целый ряд новых возможностей для визуализации новообразований и выявления скрытых опухолей. В литературе встречаются оценки эффективности совместного применения КТ и МРТ, а также ПЭТ и КТ в диагностике пациентов с ММБПО [20, 21]. Чувствительность совместного применения этих методов составляет 71 %, специфичность – 73 %, точность – 72 %. Однако установить локализацию первичной опухоли удается далеко не во всех случаях. Многие авторы [22–24] сообщают, что до трети пациентов получают лечение по поводу метастазов меланомы без клинически определяемой первичной опухоли после всестороннего клинического обследования, панэндоскопии, КТ или МРТ мягких тканей и ПЭТ.

Выполнение тонкоигольной аспирационной (ТАБ), инцизионной, эксцизионной или трепан-биопсии пораженного лимфатического узла является необходимой процедурой для морфологической верификации диагноза при метастазах рака без клинически определяемой первичной опухоли и в ряде специализированных учреждений является стандартным этапом обследования больных. Цитологическое исследование пунктата измененного лимфатического узла, по некоторым данным, подтверждает опухолевый процесс более чем в 65,7 % случаев [25]. Наиболее рациональным является выполнение трепан-биопсии под ультразвуковым контролем, что повышает вероятность получения информативного материала для морфологического исследования [26].

Другой перспективной возможностью использования биопсийного материала является

выполнение иммуногистохимического и молекулярно-генетического анализа [24, 27, 28]. Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) прочно вошло в клиническую практику при различных онкологических заболеваниях и является определяющим для верификации процесса, дифференциальной диагностики и определения тактики дальнейшего лечения и прогноза. В настоящее время определена следующая иммуногистохимическая картина при метастазах меланомы: характерными являются экспрессия Vimentin, protein S100(A4) в опухолевых клетках, а также наличие специфических меланоцитарных маркеров: PanMelanoma (Cocktail, of HMB-45, Mart-1 and Tyrosinasa), Melan-A (A103), Melanosoma (HMB45), MITF-M (microphthalmia transcription factor Melan-A), Tyrosinasa (Tyrosinasa-related proteins 1 and 2), в 3–10 % может наблюдаться экспрессия PanCK(AE1/AE3). К прогностическим маркерам меланомы относятся p53, Ki67, белки теплового шока, bcl 2, VLA-, a-v/b-3 интегрины, CD 26, NM 23, E-кадгерин, циклин D1, циклин D3, p16INK-4a, фактор VIII, CD 31, CD 34, подоплатин, C-kit [24, 29].

Молекулярно-генетическое исследование – флуоресцентная *in situ* гибридизация (FISH) с определением состояния генов RREB1(6p25), MYB(6q23), CCND1(11q13), CEP6 – устанавливает генетические нарушения, позволяет улучшить диагностику меланоцитарных поражений кожи, установить предмеланомные процессы (невусы с пограничными диспластическими изменениями), а также проводить дифференциальный диагноз между меланомой и немеланоцитарными новообразованиями. Для меланомы характерны следующие параметры: среднее количество гена CCND1 на ядро $\geq 2,5$; ядер с «ненормальным» количеством гена RREB1 (т.е. ядра с сигналами RREB1 более или менее 2) ≥ 63 %; ядер с потерей гена MYB относительно CEP6 ≥ 31 %; среднее количество гена MYB на ядро $\geq 2,5$. Генетические нарушения присутствуют как на ранней стадии формирования опухоли (фаза радиального роста), так и на более поздней (фаза вертикального роста). При этом степень выраженности этих нарушений не зависит от фазы развития опухоли. Помимо этого, отмечено существование меланом с преобладающим типом нарушений: с амплификацией или с делецией исследуемых генов. Также было установлено, что в наибольшей степени (в 72,1 %) подвержен аберрациям ген RREB1. Не менее чем у 50 % больных меланомой обнаруживаются мутации генов BRAF V600E, NRAS, C-KIT, которые играют важную роль для выбора дальнейшей тактики лечения [24, 29].

Таким образом, можно прийти к заключению, что иммуногистохимический и молекулярно-генетические анализы представляются перспективными и требуется их включение в стандарты диагностики ММБПО.

Следует отметить, что в литературе проблема ММБПО мало освещена. Не существует единого мнения относительно методов хирургического и/или комбинированного лечения метастазов, включая системную лекарственную терапию [3, 12, 14, 16]. Отдаленные результаты лечения таких больных нельзя признать удовлетворительными. Тактика лечения пациентов с ММБПО предусматривает, в первую очередь, определение первичной опухоли и устранение ее и метастатического очага хирургическим путем вне зависимости от статуса первичной опухоли, с последующей морфологической верификацией и уточнением уровня дифференцировки опухоли и ее метастатической активности.

Объем лимфодиссекций при метастазах в регионарный коллектор принципиально остается тем же, что и при опухолях установленной локализации. По данным С.В. Зинченко (2011), только 19 пациентам хирургическое лечение было дополнено иммунотерапией (3 млн ЕД через день, в течение не менее 6 мес). Пациентам, имевшим органное распространение метастазов, была проведена монокимioterapia дакарбазином (2–6 курсов). Средняя продолжительность жизни пациентов, получивших хирургическое лечение, составила $27,7 \pm 5,1$ (17,6–37,8) мес. У пациентов, чье лечение было дополнено химиотерапией (иммунотерапией) – $32,8 \pm 5,8$ (21,5–44,2) мес. Общий показатель средней продолжительности жизни пациентов с метастазами меланомы без выявленного первичного очага составил $27,0 \pm 3,8$ (19,6–34,3) мес.

По данным ряда авторов [11], при медиане наблюдения в 7,7 года, результаты 5-летней и 10-летней общей выживаемости у больных ММБПО составили 55 % и 44 % соответственно. Результаты зарубежных исследований свидетельствуют о том, что ситуация значительно улучшилась за последние 5 лет после внедрения в клиническую практику современных высокоэффективных препаратов. В 2011 г. FDA для клинического применения был утвержден вемурафениб – селективный ингибитор BR5d11AF-киназы (при мутации BRAFV600E), в 2013 г. – дабрафениб (также ингибитор BRAF-киназы) и траметиниб (МЕК ингибитор). Препараты обладают высокой эффективностью, но эффекты в большинстве случаев кратковременны [30–32].

Данные доклинического исследования показали возможность использования антител, которые блокируют PD-1 (Programmed cell death 1) и PD-L1 (Programmed death-ligand 1), для лечения различных опухолей [33, 34]. В настоящее время зарегистрированы или проходят клинические исследования несколько препаратов, блокирующих PD-1 или рецептор PD-L1: Pembrolizumab (MK-3475) IgG4 генно-инженерные антитела, Nivolumab (MDX1106, BMS-936558) IgG4 человеческие антитела, Pidilizumab (CT-011) IgG1 гуманизированные антитела, PD-L1 BMS935559 (MDX-1105) IgG4 человеческие антитела, MPDL3280A IgG1 генно-

инженерные человеческие антитела, MEDI4736 IgG1 генно-инженерные человеческие антитела, MSB0010718C IgG1 человеческие антитела [35, 36]. Возможно, что разрабатываемые более специфические иммунотерапевтические подходы (вакцинотерапия, генная терапия) позволят улучшить результаты и таким образом перевести диссеминированную меланому из разряда резистентных опухолей в чувствительные [37].

Неоднозначными остаются суждения в отношении прогноза при метастазах меланомы без клинически определяемой первичной опухоли [38]. Наиболее часто в качестве прогностических факторов рассматриваются спонтанная регрессия, число пораженных лимфатических коллекторов, число пораженных лимфатических узлов в пределах одного коллектора, размеры метастазов, возраст больных. Следует отметить, что даже полный регресс первичной меланомы не связан с каким-либо улучшением прогноза заболевания. В европейских исследованиях описаны наблюдения, когда метастазы возникали спустя 10 лет и более после самопроизвольной регрессии первичной меланомы кожи [19].

Рядом авторов отмечено, что у пациентов, переживших 5-летний срок наблюдения, имело место изолированное поражение метастазами только одного лимфатического коллектора. Этим больным было проведено хирургическое лечение, дополненное системной полихимиотерапией. У таких пациентов прогноз заболевания не отличается от такового у больных с наличием первичной опухоли III стадии. Неблагоприятный прогноз отмечен при поражении метастазами шейных лимфатических узлов; ни один из пациентов не пережил 5-летний срок наблюдения [3, 16, 39]. Возраст 50 лет и старше, мужской пол и III стадия заболевания были определены как неблагоприятные прогностические факторы [5, 44, 45].

Нельзя оставить без внимания тот факт, что в исследовании, проведенном в США N.J. Samadder et al. (2015), представлены случаи наследственной предрасположенности к развитию метастазов меланомы без клинически определяемой первичной опухоли. Их частота составила (ОР 1,28 [95 % ДИ 1,01–1,62]) среди 4160 больных с метастазами без клинически определяемой первичной опухоли [18].

Таким образом, представленный анализ литературы свидетельствует о том, что проблема метастазов меланомы без клинически определяемой первичной опухоли остается весьма малоизученной. Литературные данные немногочисленны и иногда даже противоречивы. Поэтому необходимы дальнейшие проспективные исследования особенностей клинического течения, разработка оптимального алгоритма диагностики, а также анализ результатов лечения больных с метастазами меланомы без клинически определяемой первичной опухоли.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вагнер Р.И., Анисимов В.В., Барчук А.С. Меланома кожи. Часть 1. СПб.: Наука, 1995. 151 с.
2. Новинская М.М. Клиника и лечение меланом. М., 1970. 184 с.
3. Вагнер Р.И., Анисимов В.В., Барчук А.С. Меланома кожи. Часть 2. СПб.: Наука, 1996. 280 с.
4. Vaab G.H., Bride C.M. Malignant melanoma. The patient with a known site of primary origin. Arch Surg. 1975; 110 (8): 896–900.
5. Рудык А.Н., Зинченко С.В., Хасанов Р.Ш., Хамидуллин Р.Г., Чернышев В.А. Результаты диагностики и лечения больных с метастазами плоскоклеточного рака в лимфатические узлы шеи без выявленного первичного очага. Сибирский онкологический журнал. 2010; 1: 64–67.
6. Merabishvili V.M. Malignant Melanoma-up-to-date tendencies (the morbidity, the mortality, the diagnostics). Oncological issues. 2006; 3: 275–287.
7. Зинченко С.В., Хасанов Р.Ш., Рудык А.Н. К вопросу о классификации метастазов злокачественных опухолей без выявленного первичного очага. Казанский медицинский журнал. 2010; 91 (2): 246–248.
8. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2011 году (заболеваемость и смертность). М., 2013. 289 с.
9. Анисимов В.В., Раджабова З.А., Веснин А.Г., Барчук А.С. Оценка метода регионарного распространения опухолевого процесса у больных первичной меланомой кожи – Усовершенствованная медицинская технология. СПб., 2008.
10. Зинченко С.В., Рудык А.Н., Хасанов Р.Ш. Лечение больных с метастазами злокачественных опухолей без выявленного первичного очага // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. 2009; 20 (3): 3–12.
11. Cormier J.N., Xing Y., Feng L., Huang X., Davidson L., Gershenwald J.E., Lee J.E., Mansfield P.F., Ross M.I. Metastatic Melanoma to Lymph Nodes in Patients with Unknown Primary Sites. Cancer. 2006 May 1; 106 (9): 2012–20.
12. Марочко А.Ю., Косых Н.Э., Брянцева А.И., Боровская Т.Ф., Маяцкая Т.М., Крылова И.Е., Змеул В.К. Метастазы меланомы без выявленного первичного очага. Дальневосточный медицинский журнал. 2009; 1: 47–49.
13. Das Gupta T., Bowden L., Berg J.W. Malignant melanoma of unknown primary origin. Surg Gynecol Obstet. 1963; 117: 341–5.
14. Ахметов И.Р. Меланома кожи: тактика хирургического лечения в отношении регионарных лимфатических узлов. Siberian Journal of Oncology. 2006; 3: 68–73.
15. Комаров И.Г., Комов Д.В. Метастазы злокачественных опухолей без выявленного первичного очага. В кн.: Онкология / Под ред. И.В. Поддубной. М., 2009: 750–757.
16. Гафур-Ахунов М.А., Амирасланов А.Т., Паршиков С.М., Демидов Л.В., Яворский В.В., Федотенко С.П. Метастазы меланомы в периферические лимфатические узлы без выявленного первичного очага. Вестник ВОИЦ АМН СССР. 1991; 3: 24–27.
17. Savoia P., Fava P., Osella-Abate S., Nardò T., Comessatti A., Quaglinò P., Bernengo M.G. Melanoma of unknown primary site: a 33-year experience at the turin melanoma centre. Melanoma Res. 2010; 20: 227–32.
18. Samadder N.J., Smith K.R., Hanson H., Pimentel R., Wong J., Boucher K., Akerley W., Gilcrease G., Ulrich C.M., Burt R.W., Curtin K. Familial risk in patients with carcinoma of unknown primary. JAMA Oncol. 2016 Mar; 2 (3): 340–6. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.4265.
19. Manola J., Ibrahim J., Atkins M., Kirkwood J. Prognostic factors in metastatic. J Clin Oncol. 2000 Nov 15; 18 (22): 3782–93.
20. Miller F.R., Kamad A.B., Eng T., Hussey D.H., McGuff H.S., Otto R.A. Management of unknown primary carcinoma: long-term follow-up on a negative PET Scan and negative panendoscopy. Head Neck. 2008 Jan; 30 (1): 28–34.
21. Chen Y.H., Yang X.M., Li S.S., Wang Y.H., He J.J., Yang Y.D., Wang S., Liu J.J., Zhang X.L. Value of fused positron emission tomography CT in detecting primaries in patients with primary unknown cervical lymph node metastasis. J Med Imaging Radiat Oncol. 2012; 56 (1): 66–74. doi: 10.1111/j.1754-9485.2011.02331.x.
22. Guarischi A., Keane T.J., Elhakim T. Metastatic inguinal nodes from an unknown primary neoplasm. A review of 56 cases. Cancer (Philad.). 1987; 59 (3): 572–577.
23. Анисимов В.В. Стандартное обследование пациентов с подозрением на меланому. Современная клиническая классификация. Практическая онкология. 2001; 4: 12–22.
24. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / Под ред. С.В. Петрова, Н.Т. Райхлина. Казань, 2012. 624 с.
25. Stojan P., Ferlito A., Medina J.E., Woolgar J.A., Rinaldo A., Robbins K.T., Fagan J.J., Mendenhall W.M., Paleri V., Silver C.E., Olsen K.D., Corry J., Suárez C., Rodrigo J.P., Langendijk J.A., Devaney K.O., Kowalski L.P., Hartl D.M., Haigentz M.Jr, Werner J.A., Pellitteri P.K., de Bree R., Wolf G.T., Takes R.P., Genden E.M., Hinni M.L., Mondin V., Shaha A.R., Barnes L. Contemporary management of lymph node metastases from an unknown primary to the neck: I. A review of diagnostic approaches. Head Neck. 2011 Jan; 35 (1): 123–32. doi: 10.1002/hed.21898.
26. Starritt E.C., Uren R.F., Scolyer R.A., Quinn M.J., Thompson J.F. Ultrasound Examination of Sentinel Nodes in the Initial Assessment of Patients With Primary Cutaneous Melanoma. Ann Surg Oncol. 2005; 12 (1): 18–23. doi: 10.1245/ASO.2005.03.019
27. Velez A., Walsh D., Constantine P. Karakousis. Treatment of Unknown Primary Melanoma. Cancer. 1991 Dec 15; 68 (12): 2579–81.
28. Новик А.В., Моисеев В.М. Диагностика и лечение опухолей неизвестной первичной локализации. Вопросы онкологии. 2004; 3: 271–278.
29. Вишневская Я.В., Строганова А.М., Сендерович А.И., Полуэктова Ю.В., Машенкова Я.А., Утяшев И.А. Современная гистологическая, иммуногистохимическая и молекулярно-генетическая диагностика меланомы кожи. Сибирский онкологический журнал. 2012; 4: 74–75.
30. Bollag G., Tsai J., Zhang J., Zhang C., Ibrahim P., Nolop K., Hirth P. Vemurafenib: the first drug approved for BRAF-mutant cancer. Nat Rev Drug Discov. 2012; 11 (11): 873–86. doi: 10.1038/nrd3847
31. Ballantyne A.D., Garnock-Jones K.P. Dabrafenib: first global approval. Drugs. 2013; 73 (12): 1367–76. doi: 10.1007/s40265-013-0095-2.
32. Wright C.J., McCormack P.L. Trametinib: first global approval. Drugs. 2013; 73 (11): 1245–54. doi: 10.1007/s40265-013-0096-1.
33. Blank C., Brown I., Peterson A.C., Spiotto M., Iwai Y., Honjo T., Gajewski T.F. PD-L1/B7H-1 inhibits the effector phase of tumor rejection by T cell receptor (TCR) transgenic CD8+ T cells. Cancer Res. 2004; 64 (3): 1140–45.
34. Okazaki T., Honjo T. PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application. Int. Immunol. 2007; 19 (7): 813–24.
35. Абрамов М.Е. Современные достижения в лекарственной терапии диссеминированной меланомы кожи. Фармагека. 2015; 18 (311).
36. Postow M.A., Callahan M.K., Wolchok J.D. Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy. J Clin Oncol. 2015; 33 (17): 191–9. doi: 10.1200/JCO.2014.59.4358.
37. Chin L., Garraway L.A., Fisher D.E. Malignant melanoma: genetics and therapeutics in the genomic era. US Genes Dev. 2006. Vol. 20 (16): 2149–82.
38. Kamposioras K., Petheroudakis G., Pectasides D., Pavlidis N. Malignant melanoma of unknown primary site. To make the long story short. A systematic review of the literature. Crit Rev Oncol Hematol. 2011; 78 (2): 112–26. doi: 10.1016/j.critrevonc.2010.04.007.
39. Milton G.W., Shaw H.M., Mearthy W.H. Occult primary malignant melanoma; factors influencing survival. Brit J Surg. 1977. 64 (11): 805–808.

Поступила 6.02.17

Принята в печать 16.03.17

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Рзаева Виктория Шамсадиновна, аспирант научного отделения общей онкологии и урологии, ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова» Минздрава РФ (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: vikky30@yandex.ru. SPIN-код: 2555-9895.

Гафтон Георгий Иванович, доктор медицинских наук, руководитель научного отделения общей онкологии и урологии, ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: doc-tor@mail.ru.

Анисимов Валентин Вадимович, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: valientin_anisimov@mail.ru. SPIN-код: 5156-2196.

Мяснянкин Михаил Юрьевич, кандидат медицинских наук, врач-онколог ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: mihail-mjansjankin@rambler.ru.

Семилетова Юлия Вадимовна, кандидат медицинских наук, ассистент кафедры онкологии, ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава РФ (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: ssemiletov@mail.ru.

Гафтон Иван Георгиевич, кандидат медицинских наук, врач-онколог ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: gafton_ivan@mail.ru.

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие финансовой поддержки / конфликта интересов, о котором необходимо сообщить

METASTATIC MELANOMA WITHOUT CLINICALLY EVIDENT PRIMARY TUMOR

V.Sh. Rzayeva¹, G.I. Gafton^{1,3}, V.V. Anisimov¹, Yu.V. Semiletova^{1,2},
M.Yu. Myasnyankin¹, I.G. Gafton¹

N.N. Petrov Institute of Oncology, Saint-Petersburg, Russia¹
68, Leningradskay Street, 197758-Saint-Petersburg, township Pesochnyj, Russia.
E-mail: vikky30@yandex.ru¹

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint-Petersburg, Russia²
41, Kirochnaya Street, 191015-Saint-Petersburg, Russia²

I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia³
6–8, L'va Tolstogo, 197022-Saint-Petersburg, Russia³

Abstract

The purpose of the study was to systematize the data available in the modern literature on the diagnosis and treatment of metastatic melanoma without clinically evident primary tumor. **Materials and methods.** The results of laboratory-instrumental diagnostics, surgical and drug treatment presented in randomized clinical trials, published over the past 10 years in Medline, Embase and the Cochrane Library were analyzed. **Results.** Despite continuous improvement in imaging techniques, melanoma accounts for up to 12.6 % of all cases of metastatic cancer with an unknown primary site. Metastatic melanoma without clinical evidence of primary tumor accounts for approximately 1% to 8% of all melanoma cases. **Conclusion.** Metastatic melanoma without clinically evident primary tumor has not been extensively studied. Until now, only a few reports on metastatic melanoma without clinically evident primary tumor have been available. Therefore, further prospective studies of clinical course and optimization of diagnosis and treatment of patients with metastatic melanoma without clinically evident primary tumor are needed.

Key words: metastatic melanoma without clinically evident primary tumor, spontaneous regression, immunohistochemical study, molecular genetic analysis, combined modality treatment.

REFERENCES

1. Vagner R.I., Anisimov V.V., Barchuk A.S. Melanoma of the skin. Part 1. SPb., 1995. 151 p. [in Russian]
2. Novinskaya M.M. Clinica and treatment of melanomas. Moscow, 1970. 184 p. [in Russian]
3. Vagner R.I., Anisimov V.V., Barchuk A.S. Melanoma of the skin. Part 2. SPb., 1996. 280 p. [in Russian]
4. Baab G.H., Bride C.M. Malignant melanoma. The patient with an known site of primary origin. Arch Surg. 1975. 110 (8): 896–900.
5. Rudyk A.N., Zinchenko S.V., Khasanov R.Sh., Khamidullin R.G., Chernyshev V.A. Diagnosis and treatment outcomes in patients with squamous cell cancer metastases in lymph nodes of the neck with no detectable primary tumor. Siberian Journal of Oncology. 2010; 1: 64–67. [in Russian]
6. Merabishvili V.M. Malignant Melanoma-up-to-date tendencies (the morbidity, the mortality, the diagnostics). Oncological issues. 2006; 3: 275–287.
7. Zinchenko S.V., Khasanov R.Sh., Rudyk A.N. On the classification of metastases of malignant tumors with unidentified primary focus. Kazan Medical Journal. 2010; 91 (2): 246–248. [in Russian]
8. Chisso V.I., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignant neoplasms in Russia in 2011 (morbidity and mortality). Moscow, 2013. 289 p. [in Russian]
9. Anisimov V.V., Radzhpova Z.A., Vesnin A.G., Barchuk A.S. Evaluation of the method of regional spread of the tumor process in patients with primary skin melanoma – Advanced medical technology. SPb., 2008. [in Russian]
10. Zinchenko S.V., Rudyk A.N., Khasanov R.Sh. Treatment of patients with metastases of malignant tumors without an identified primary focus. Vestnik RONC im. N.N. Blochina RAMN. 2009; 20 (3): 3–12. [in Russian]
11. Cormier J.N., Xing Y., Feng L., Huang X., Davidson L., Gershenwald J.E., Lee J.E., Mansfield P.F., Ross M.I. Metastatic Melanoma to Lymph Nodes in Patients with Unknown Primary Sites. Cancer. 2006 May 1; 106 (9): 2012–20.
12. Marochko A.Yu., Kosykh N.E., Briancheva A.I., Borovckaya T.F., Mayatskaya T.M., Krylova I.E., Zmeul V.K. Metastases of melanoma without an identified primary focus. Russian Far East Medical Journal. 2009; 1: 47–49. [in Russian]
13. Das Gupta T., Bowden L., Berg J.W. Malignant melanoma of unknown primary origin. Surg Gynecol Obstet. 1963; 117: 341–5.
14. Ahmetov I.R. Melanoma of the skin: tactics of surgical treatment for regional lymph nodes. Siberian Journal of Oncology. 2006; 3: 68–73. [in Russian]
15. Komarov I.G., Komov D.V. Metastases of malignant tumors without an identified primary focus. In book: Oncology / Ed. by I.V. Poddubnaya. Moscow, 2009: 750–757. [in Russian]
16. Gafur-Akhunov M.A., Amiraslanov A.T., Parshikov S.M., Demidov L.V., Yavorskiy V.V., Fedotenko S.P. Metastasis of melanoma in peripheral lymph nodes without an identified primary focus. Vestnik RONC im. N.N. Blochina RAMN. 1991; 3: 24–27. [in Russian]
17. Savoia P., Fava P., Osella-Abate S., Nardò T., Comessatti A., Quagliano P., Bernengo M.G. Melanoma of unknown primary site: a

- 33-year experience at the turin melanoma centre. *Melanoma Res.* 2010; 20: 227–32.
18. *Samadder N.J., Smith K.R., Hanson H., Pimentel R., Wong J., Boucher K., Akerley W., Gilcrease G., Ulrich C.M., Burt R.W., Curtin K.* Familial risk in patients with carcinoma of unknown primary. *JAMA Oncol.* 2016 Mar; 2 (3): 340–6. doi: 10.1001/jamaoncol.2015.4265.
19. *Manola J., Ibrahim J., Atkins M., Kirkwood J.* Prognostic factors in metastatic. *J Clin Oncol.* 2000 Nov 15; 18 (22): 3782–93.
20. *Miller F.R., Kamad A.B., Eng T., Hussey D.H., McGuff H.S., Otto R.A.* Management of unknown primary carcinoma: long-term follow-up on a negative PET Scan and negative panendoscopy. *Head Neck.* 2008 Jan; 30 (1): 28–34.
21. *Chen Y.H., Yang X.M., Li S.S., Wang Y.H., He J.J., Yang Y.D., Wang S., Liu J.J., Zhang X.L.* Value of fused positron emission tomography CT in detecting primaries in patients with primary unknown cervical lymph node metastasis. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2012; 56 (1): 66–74. doi: 10.1111/j.1754-9485.2011.02331.x.
22. *Guarisch A., Keane T.J., Elthakim T.* Metastatic inguinal nodes from an unknown primary neoplasm. A review of 56 cases. *Cancer (Philad.).* 1987; 59 (3): 572–577.
23. *Anisimov V.V.* Standard examination of patients with suspected melanoma. Modern clinical classification. *Practical Oncology.* 2001; 4: 12–22. [in Russian]
24. *Manual on immunohistochemical diagnostics of human tumors / Eds. S.V. Petrov, N.T. Raykhlin.* Kazan, 2012. 624 p. [in Russian]
25. *Strojan P., Ferlito A., Medina J.E., Woolgar J.A., Rinaldo A., Robbins K.T., Fagan J.J., Mendenhall W.M., Paleri V., Silver C.E., Olsen K.D., Corry J., Suárez C., Rodrigo J.P., Langendijk J.A., Devaney K.O., Kowalski L.P., Hartl D.M., Haigentz M.Jr, Werner J.A., Pellitteri P.K., de Bree R., Wolf G.T., Takes R.P., Genden E.M., Hinni M.L., Mondin V., Shaha A.R., Barnes L.* Contemporary management of lymph node metastases from an unknown primary to the neck: I. A review of diagnostic approaches. *Head Neck.* 2011 Jan; 35 (1): 123–32. doi: 10.1002/hed.21898.
26. *Starritt E.C., Uren R.F., Scolyer R.A., Quinn M.J., Thompson J.F.* Ultrasound Examination of Sentinel Nodes in the Initial Assessment of Patients With Primary Cutaneous Melanoma. *Ann Surg Oncol.* 2005; 12 (1): 18–23. doi: 10.1245/ASO.2005.03.019
27. *Velez A., Walsh D., Constantine P. Karakousis.* Treatment of Unknown Primary Melanoma. *Cancer.* 1991 Dec 15; 68 (12): 2579–81.
28. *Novik A.V., Moiseenko V.M.* Diagnosis and treatment of tumors of unknown primary localization. *Problems in oncology.* 2004; 3: 271–278. [in Russian]
29. *Vishnevskaya Ya.V., Stroganova A.M., Senderovich A.I., Poluvertova Yu.V., Mashenkina Ya.A., Utyashev I.A.* Modern histological, immunohistochemical and molecular-genetic diagnostics of skin melanoma. *Siberian Journal of Oncology.* 2012; 4: 74–75. [in Russian]
30. *Bollag G., Tsai J., Zhang J., Zhang C., Ibrahim P., Nolop K., Hirth P.* Vemurafenib: the first drug approved for BRAF-mutant cancer. *Nat Rev Drug Discov.* 2012; 11 (11): 873–86. doi: 10.1038/nrd3847
31. *Ballantyne A.D., Garnock-Jones K.P.* Dabrafenib: first global approval. *Drugs.* 2013; 73 (12): 1367–76. doi: 10.1007/s40265-013-0095-2.
32. *Wright C.J., McCormack P.L.* Trametinib: first global approval. *Drugs.* 2013; 73 (11): 1245–54. doi: 10.1007/s40265-013-0096-1.
33. *Blank C., Brown I., Peterson A.C., Spiotto M., Iwai Y., Honjo T., Gajewski T.F.* PD-L1/B7H-1 inhibits the effector phase of tumor rejection by T cell receptor (TCR) transgenic CD8+ T cells. *Cancer Res.* 2004; 64 (3): 1140–45.
34. *Okazaki T., Honjo T.* PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application. *Int. Immunol.* 2007; 19 (7): 813–24.
35. *Abramov M.E.* Modern Advances in Drug Therapy for Disseminated Skin Melanoma. *Farmateka.* 2015; 18 (311). [in Russian]
36. *Postow M.A., Callahan M.K., Wolchok J.D.* Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy. *J Clin Oncol.* 2015; 33 (17): 191–9. doi: 10.1200/JCO.2014.59.4358.
37. *Chin L., Garraway L.A., Fisher D.E.* Malignant melanoma: genetics and therapeutics in the genomic era. *US Genes Dev.* 2006. Vol. 20 (16): 2149–82.
38. *Kamposioras K., Pentheroudakis G., Pectasides D., Pavlidis N.* Malignant melanoma of unknown primary site. To make the long story short. A systematic review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2011; 78 (2): 112–26. doi: 10.1016/j.critrevonc.2010.04.007.
39. *Milton G.W., Shaw H.M., Mearthy W.H.* Occult primary malignant melanoma; factors influencing survival. *Brit J Surg.* 1977. 64 (11): 805–808.

Received 6.02.17
Accepted 16.03.17

ABOUT THE AUTHORS

Rzaeva Viktoriya Sh., MD, postgraduate, Scientific Department of General Oncology and Urology, N.N. Petrov Institute of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: vikky30@yandex.ru. SPIN-code: 2555-9895.

Gafton Georgiy I., MD, DSc, Head of Scientific Department of General Oncology and Urology, N.N. Petrov Institute of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: doc-tor@mail.ru.

Anisimov Valentin V., MD, DSc, Leading Researcher of Scientific Department of General Oncology and Urology, N.N. Petrov Institute of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: valientin_anisimov@mail.ru. SPIN-code: 5156-2196.

Myasnyankin Mikhail Yu., MD, PhD, Physician, N.N. Petrov Institute of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: mihail-mjasnjankin@rambler.ru.

Semiletova Yulia V., MD, PhD, Assistant of Oncology Department, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: ssemiletov@mail.ru.

Gafton Ivan G., MD, PhD, Physician, N.N. Petrov Institute of Oncology (Saint-Petersburg, Russia). E-mail: gafton_ivan@mail.ru.

Authors declare lack of the possible conflicts of interests