

# Трудности диагностики первичной меланомы уретры

О.К. Бондаренко, А.Н. Шевченко, В.К. Хван, Т.О. Лаптева, Д.А. Швырев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России; Россия, 344037 Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия, 63

**Контакты:** Ольга Константиновна Бондаренко [bondarenkoo.olga@yandex.ru](mailto:bondarenkoo.olga@yandex.ru)

В статье затронуты актуальные проблемы современной медицины, отражающие сложность своевременной диагностики онкологических заболеваний труднодоступной локализации и ведения таких пациентов. Представлен клинический случай первичной меланомы уретры, иллюстрирующий комплекс аспектов, связанных с редкостью выявления злокачественных новообразований данной локализации. Разработка стандартизированной тактики ведения пациентов с редко встречающимися злокачественными образованиями, а также правильная и своевременная интерпретация результатов исследований на диагностическом этапе играют важную роль в увеличении продолжительности жизни пациентов и повышении качества. Пошаговый разбор сложных ситуаций позволит повысить онконастороженность врачей всех специальностей.

**Ключевые слова:** меланома слизистой оболочки, первичная меланома уретры, резекция уретры, уретерэктомия, повышенная экспрессия белка с-KIT, стандартизированная тактика лечения

**Для цитирования:** Бондаренко О.К., Шевченко А.Н., Хван В.К. и др. Трудности диагностики первичной меланомы уретры. Онкоурология 2022;18(1):121–6. DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-1-121-126.

## Difficulties associated with the diagnosis of primary urethral melanoma

O.K. Bondarenko, A.N. Shevchenko, V.K. Khvan, T.O. Lapteva, D.A. Shvyrev

National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 63 14<sup>th</sup> Liniya, Rostov-on-Don 344037, Russia

**Contacts:** Olga Konstantinovna Bondarenko [bondarenkoo.olga@yandex.ru](mailto:bondarenkoo.olga@yandex.ru)

This article touches upon topical problems of modern medicine, representing the difficulty of timely diagnosis of oncological diseases of arduous localization and management of patients with malignant neoplasms. As an example, a clinical case of primary urethral melanoma is presented, illustrating a complex of aspects associated with the rarity of detecting malignant neoplasms of a given localization. The creation of standardized tactics for managing patients with rare malignant tumors and the correct interpretation of research results at the diagnostic stage, play an important role in improving the quality and life expectancy of patients. A step-by-step analysis of difficult situations will increase the alertness of doctors of all specialties.

**Key words:** mucosal melanoma, primary urethral melanoma, urethral resection, urethrectomy, increased expression of the c-KIT protein, standardized treatment tactics

**For citation:** Bondarenko O.K., Shevchenko A.N., Khvan V.K. et al. Difficulties associated with the diagnosis of primary urethral melanoma. Onkourologiya = Cancer Urology 2022;18(1):121–6. (In Russ.). DOI: 10.17650/1726-9776-2022-18-1-121-126.

### Введение

По данным Американского онкологического общества, показатель ежегодной заболеваемости меланомы значительно вырос за последние несколько десятилетий, проявляя тенденцию к увеличению

примерно на 2 % в год [1]. Заболеваемость меланомы в России в настоящее время составляет 6,5 случая на 100 тыс. населения [2]. На долю меланомы кожи приходится всего 3–5 % всех первичных злокачественных опухолей кожи, однако актуальность данного

заболевания связана с высоким уровнем смертности, обусловленным выраженным метастатическим потенциалом [3].

Первичная меланома слизистой оболочки является редким злокачественным новообразованием, характеризующимся агрессивным течением и менее благоприятным прогнозом по сравнению с меланомой кожи [2, 4]. В то время как общая 5-летняя выживаемость при меланоме кожи составляет 80 %, показатель выживаемости при меланоме слизистой оболочки – всего 25 % [5]. По статистике, локализация первичной меланомы слизистой оболочки разнообразна: эта патология может поражать область головы и шеи, прямую кишку, женские половые пути и мочевыводящие пути в 55,4; 23,8; 18 и 2,8 % случаев соответственно [6]. На долю первичной меланомы уретры приходится менее 1 % от общего числа меланом и около 4 % всех случаев рака уретры [7, 8].

Средний возраст пациентов с установленным диагнозом меланомы слизистой оболочки варьирует в пределах 60–70 лет, что значительно отличает указанную нозологию от меланомы кожных покровов, развивающейся на десятилетия ранее. Необходимо отметить, что на сегодняшний день не выявлено конкретных факторов риска формирования меланомы слизистой оболочки, следовательно, не существует точного представления о патогенетических основах ее развития. В мировой литературе отмечается роль генетических изменений внутриклеточных сигнальных путей. Недавние данные свидетельствуют о повышенной экспрессии белка c-KIT при меланоме слизистой оболочки, которая может быть зарегистрирована более чем в 80 % случаев [4].

Рекомендации по лечению пациентов с меланомой слизистой оболочки основаны на небольших ретроспективных исследованиях. Трудность своевременной диагностики уретральной меланомы связана со скрытой локализацией первичного злокачественного процесса, что также может оказывать влияние на эффективность проводимого лечения.

#### Клинический случай

**Пациент Н.**, 58 лет, в октябре 2019 г. обратился в НМИЦ онкологии г. Ростова-на-Дону. Из анамнеза известно, что пациент считает себя больным с июня 2019 г., когда впервые отметил появление прерывистых кровотечений из уретры. В августе 2019 г. при выполнении уретроцистоскопии по месту жительства была обнаружена опухоль темного цвета в области наружного отверстия уретры на протяжении 1,5 см, распространяющаяся до уровня ладьевидной ямки. В мочевом пузыре патологических образований не наблюдалось. Новообразование уретромеатуса было удалено. При выполнении гистологического анализа были выявлены солидные комплексы атипичных клеток, соответствующие лимфоме.

При пересмотре гистологического материала в патологоанатомическом отделении НМИЦ онкологии была выявлена пигментная меланома невусоподобного типа. При осмотре вокруг отверстия уретры отмечалась темно-коричневая пигментация размером 3 × 2 мм, оцененная как клинически продолженный рост опухоли. Поражений кожных покровов, подозрительных в отношении злокачественных новообразований, не обнаружено. По данным спиральной компьютерной томографии головного мозга, органов грудной клетки, брюшной полости, малого таза метастатического распространения процесса не отмечено.

В отделении онкоурологии 14 октября 2019 г. пациенту была выполнена резекция уретры с удалением опухольсодержащего сегмента длиной 3 см (рис. 1, 2). Результат гистологического исследования: узловая пигментная меланома толщиной 2 мм с инвазией в слизистую оболочку и подслизистый слой, отсутствие элементов опухоли в краях резекции. Пациенту было показано наблюдение каждые 3 мес. В течение 4 мес данных о рецидиве и прогрессировании заболевания не получено.



Рис. 1. Ушитая головка после резекции опухольсодержащего фрагмента уретры

Fig. 1. Sutured head after resection of the tumor-containing fragment of urethra

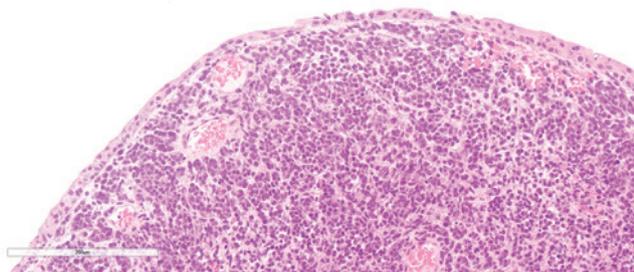


Рис. 2. Резецированный фрагмент уретры с опухолью

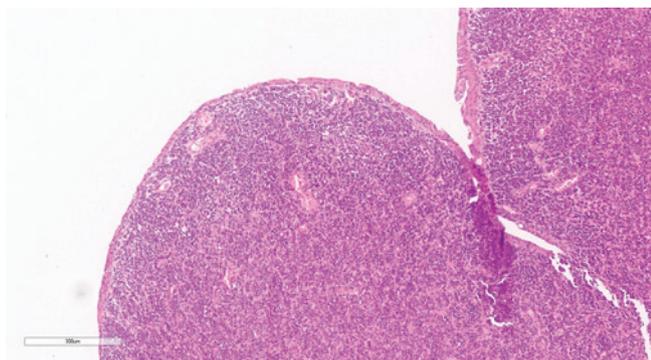
Fig. 2. Resected fragment of the urethra with a tumor

В феврале 2020 г. при контрольном ультразвуковом исследовании было отмечено увеличение одного из паховых лимфатических узлов слева до  $2,1 \times 1,4$  см. При осмотре в области внутреннего листка крайней плоти визуализировалось образование размером  $1,0 \times 0,5$  см. Результат цитологического исследования подтвердил рецидив меланомы. Гистологическое заключение биопсийного материала левого пахового лимфатического узла: метастаз пигментной меланомы, невосоподобный вариант.

Больному 5 марта 2020 г. было выполнено удаление опухоли, пахово-бедренная лимфаденэктомия слева. Результат гистологического исследования: рецидив узловой невоидной меланомы с низким содержанием пигмента, глубиной инвазии по Кларку III стадии, по Бреслоу 2 мм. В глубоком и периферических краях резекции элементов опухоли не обнаружено. В 1 из 2 удаленных паховых лимфатических узлов – субтотальный метастаз меланомы. В 3 из 8 удаленных лимфатических узлов бедренной клетчатки – метастазы меланомы (в 2 из них – микрометастазы) (рис. 3, 4). В соответствии с решением консилиума, больному была рекомендована иммунотерапия



**Рис. 3.** Рецидив узловой невоидной меланомы с низким содержанием пигмента, глубиной инвазии по Кларку III стадии, по Бреслоу 2 мм  
**Fig. 3.** Recurrent nodular nevoid melanoma with low pigment level; depth of invasion: Clark level III invasion, Breslow depth – 2 mm

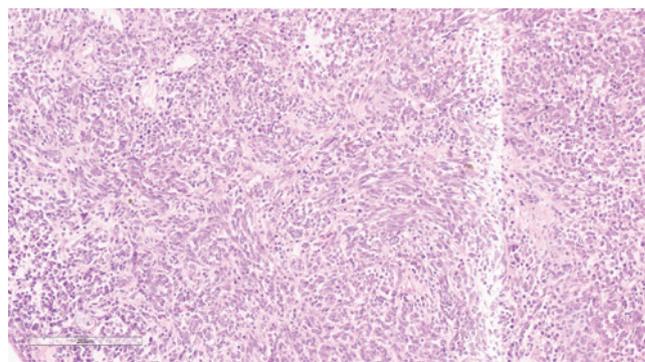


**Рис. 4.** В глубоком и периферических краях резекции элементов опухоли не обнаружено  
**Fig. 4.** No tumor elements in the deep and peripheral resection margins

При плановом обследовании в сентябре 2020 г. в области меатуса, на дорсальной и вентральной поверхностях полового члена под головкой были отмечены множественные подкожные темно-коричневые образования до 1 см в диаметре, клинически оцененные как рецидив опухоли. Патологических образований в области послеоперационного рубца в правой паховой области не обнаружено. При выполнении уретроцистоскопии на 7 см от наружного отверстия уретры выявлен опухолевый процесс размером до 0,5 см. При проведении тубуса выполнено его удаление, материал отправлен на гистологическое исследование. В биоптате верифицирована меланوما невоидного типа с низким содержанием пигмента. При спиральной компьютерной томографии органов брюшной полости и малого таза отдаленного метастазирования не выявлено. Полученные данные свидетельствовали о рецидиве процесса на фоне иммунотерапии.

Больному 28 октября 2020 г. была выполнена операция в объеме резекции полового члена. Результат гистологического исследования: морфологическая картина характерна для узловой меланомы слизистой оболочки уретры 0,4 см в диаметре из клеток эпителиоидного и невоидного типа с низким содержанием пигмента без изъязвления, распространяющаяся на головку и резецированную часть тела полового члена, с инвазией в губчатое тело, кавернозные тела и просветы лимфатических сосудов. Признаков перинеуральной инвазии и инвазии в кровеносные сосуды не обнаружено. В крайней плоти признаков опухолевого роста не отмечено. В крае резекции признаки злокачественного роста (рис. 5, 6).

С учетом положительного края резекции больному предложено оперативное вмешательство в объеме экстирпации полового члена, от которого пациент отказался. Пациенту рекомендовано проведение иммунотерапии интерфероном  $\alpha$  3 млн ЕД подкожно 3 раза в неделю в течение 12 мес.



**Рис. 5.** Узловая меланوما слизистой оболочки уретры из клеток эпителиоидного и невоидного типа с низким содержанием пигмента без изъязвления  
**Fig. 5.** Nodular melanoma of the urethral mucosa composed of epithelioid and nevoid cells with low pigment level and no ulceration

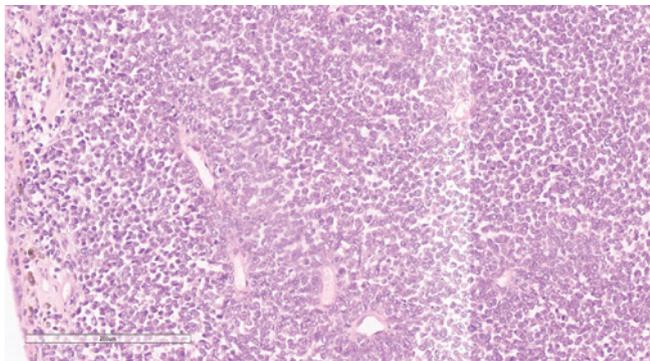


Рис. 6. В крае резекции признаки злокачественного роста  
Fig. 6. No signs of tumor growth in the resection margin

На февраль 2021 г. у больного наблюдается клиническая ремиссия.

### Обсуждение

Первичная меланома мочеиспускательного канала является редкой злокачественной опухолью, составляющей около 2,8 % от числа меланом слизистых оболочек и менее 1 % от общего числа меланом, причем в 3 раза чаще они встречаются у женщин [2, 4, 9]. Меланома слизистой оболочки отличается от меланомы кожи в отношении факторов риска, клинико-морфологических характеристик опухоли и ответа на проводимую терапию. Существует предположение, согласно которому первичные меланомы слизистой оболочки образуются путем миграции меланобластов, возникающей в результате эпителиально-мезенхимального перехода клеток нервного гребня [10]. Четких предрасполагающих факторов риска этого заболевания не выявлено.

Молекулярный профиль меланомы слизистой оболочки обладает отличительными особенностями. В то время как активирующие мутации в онкогене *BRAF* при меланоме кожи наблюдаются в 50–60 % случаев, их распространенность при меланоме слизистой оболочки составляет менее 10 %. Частота обнаружения aberrаций в гене *c-KIT* варьирует в более высоких пределах при локализации первичного очага в области слизистых оболочек [11]. В представленном клиническом случае у пациента наблюдалось отсутствие мутаций в данных онкогенах.

По данным литературы, дистальный отдел уретры, особенно наружное отверстие, является наиболее частым местом возникновения меланомы мочевыводящих путей, проксимальный отдел уретры задействован лишь в 20 % случаев [12, 13].

На ранних стадиях первичная меланома уретры обычно характеризуется отсутствием специфических признаков, что приводит к поздней диагностике и снижению эффективности проводимого лечения [14]. Из-за низкой встречаемости меланомы слизистой оболочки, бедной клинической симптоматики, а также

уникальности формирования в скрытых анатомических локализациях, понимание этой категории злокачественных новообразований и их оптимальной терапии остается ограниченным. В связи с этим в настоящее время не установлены рекомендации по системе стадирования и не разработана стандартизированная тактика лечения первичной меланомы уретры у мужчин, что затрудняет ведение пациентов с данной нозологией. Для прогнозирования и оперативного планирования может быть применена как система TNM Американского объединенного комитета по раку, так и система стадирования Левина [7, 15].

Хирургическое вмешательство в объеме резекции уретры или уретерэктомии является основным этапом лечения при меланоме мочеиспускательного канала [4]. По данным мировой литературы, большинство первичных меланом слизистой оболочки характеризуется возникновением множественных местных рецидивов, а частичная уретерэктомия не обеспечивает локальный контроль над заболеванием, поэтому многие специалисты отдают предпочтение радикальному хирургическому вмешательству [13]. Однако, несмотря на высокую частоту локальных рецидивов, агрессивная резекция не обеспечивает улучшения отдаленных результатов [16]. На сегодняшний день не установлен оптимальный край резекции, а обобщенные данные систематических обзоров рекомендуют отступ 2,5 см при иссечении опухоли, ограниченной подслизистым слоем [17].

Биопсия сторожевого лимфатического узла благодаря высокой диагностической точности доказала эффективность при меланоме кожи определенной толщины, поэтому может быть полезна для установления стадии первичной меланомы уретры [18]. В некоторых публикациях авторы рекомендуют также проведение биопсии сторожевого лимфатического узла у всех пациентов с меланомой полового члена без клинически определяемых лимфатических узлов [19]. Пациентам с подтвержденными метастазами в паховых лимфатических узлах показана подвздошно-паховая лимфодиссекция [20].

Несмотря на уникальную опухолевую биологию меланомы слизистой оболочки, системная терапия первичной меланомы мочеиспускательного канала основывается на опыте лечения меланомы кожи. В соответствии с данными некоторых исследований ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, одобренные в последние годы, имеют низкий уровень ответа при меланоме слизистых оболочек [21]. В приведенном клиническом случае в связи с отсутствием активирующих мутаций в генах *BRAF* и *c-KIT* пациенту была назначена иммунотерапия, на фоне которой наблюдалось прогрессирование опухолевого процесса, что в очередной раз подтверждает результаты большинства исследований. Тем не менее вопрос об эффективности

существующих стандартов иммунотерапии в отношении первичной меланомы слизистых оболочек остается открытым.

### Заключение

Постановка диагноза первичной меланомы уретры вызывает значительные трудности, связанные с низкой частотой встречаемости данного злокачественного новообразования в слизистой оболочке мочеиспускательного канала у мужчин, а также со скудностью клинической симптоматики на ранней стадии заболевания.

Уникальность мутационного статуса, редкость возникновения целевых активирующих мутаций, нестабильный ответ на иммунотерапию диктуют необходимость проведения рандомизированных клинических исследований, сравнивающих эффективность различных диагностических и терапевтических методов. Представленный клинический случай обладает практической значимостью, поскольку является важным упоминанием о первичной меланоме уретры у мужчин и может послужить основой для разработки стандартизированной тактики ведения и лечения таких пациентов.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2021. P. 24. Available at: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2021.html>.
- Носов А.К., Петров С.Б., Гафтон Г.И. и др. Меланома полового члена и уретры: обзор литературы и наблюдения из практики. *Онкоурология* 2017;13(2): 113–20. [Nosov A.K., Petrov S.B., Gafton G.I. et al. Melanoma of the penis and urethra: literature review and observations from clinical practice. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2017;13(2):113–20. (In Russ.)]. DOI: 10.17650/1726-9776-2017-13-2-113-120.
- Van Geel A.N., den Bakker M.A., Kirkels W. et al. Prognosis Of Primary Mucosal Penile Melanoma: a series of 19 Dutch patients and 47 patients from the literature. *Urology* 2007;70(1):143–47. DOI: 10.1016/j.urology.2007.03.039.
- Yde S.S., Sjoegren P., Heje M., Stolle L.B. Mucosal melanoma: a literature review. *Curr Oncol Rep* 2018;20(3):28. DOI: 10.1007/s11912-018-0675-0.
- Chang A.E., Karnell L.H., Menck H.R. 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(8):1664–78. DOI: 10.1002/(sici)1097-0142(19981015)83:8<1664::aid-cnrcr23>3.0.co;2-g.
- Patrick R.J., Fenske N.A., Messina J.L. Primary mucosal melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2007;56(5):828–34. DOI: 10.1016/j.jaad.2006.06.017.
- Piura B. Management of primary melanoma of the female urogenital tract. *Lancet Oncol* 2008;9(10):973–81. DOI: 10.1016/S1470-2045(08)70254-7.
- El-Safadi S., Estel R., Maysers P., Muenstedt K. Primary malignant melanoma of the urethra: a systematic analysis of the current literature. *Arch Gynecol Obstet* 2014;289(5):935–43. DOI: 10.1007/s00404-013-3130-3.
- Mihajlovic M., Vljakovic S., Jovanovic P., Stefanovic V. Primary mucosal melanomas: a comprehensive review. *Int J Clin Exp Pathol* 2012;5(8):739–53.
- Tacastacas J.D., Bray J., Cohen Y.K. et al. Update on primary mucosal melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2014;71(2):366–75. DOI: 10.1016/j.jaad.2014.03.031.
- Curtin J.A., Fridlyand J., Kageshita T. et al. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med* 2005;353(20):2135–47. DOI: 10.1056/NEJMoa050092.
- Ander H., Esen T., Tellaloglu S., Uysal V. Successful management of malignant melanoma of male urethra with local excision and adjuvant radiochemotherapy. *Prog Clin Biol Res* 1991;370:379–83.
- Гриднева Я.В. Меланома уретры. *Онкоурология* 2005;1(3):66–70. [Gridneva Ya.V. Urethral melanoma. *Onkourologiya = Cancer Urology* 2005;1(3):66–70. (In Russ.)].
- Katz E.E., Suzue K., Wille M.A. et al. Primary malignant melanoma of the urethra. *Urology* 2005;65(2):389. DOI: 10.1016/j.urology.2004.09.002.
- Levine R.L. Urethral cancer. *Cancer* 1980;45 Suppl 7:1965–72. DOI: 10.1002/cnrcr.1980.45.s7.1965.
- Carr M.J., Sun J., Spiess P.E., Zager J.S. Advances in the management of genitourinary melanomas. *AME Med J* 2019;4:41. DOI: 10.21037/amj.2019.11.03.
- Papeš D., Altarac S. Melanoma of the female urethra. *Med Oncol* 2013;30(1):329. DOI: 10.1007/s12032-012-0329-2.
- Doepker M.P., Zager J.S. Sentinel lymph node mapping in melanoma in the twenty-first century. *Surg Oncol Clin N Am* 2015;24(2):249–60. DOI: 10.1016/j.soc.2014.12.004.
- Beger J., Hansel G., Kronert C. et al. A 10-year analysis of primary cutaneous malignant melanoma with sentinel lymph node biopsy and long-term follow-up. *Int J Dermatol* 2013;52(2):220–30. DOI: 10.1111/j.1365-4632.2012.05706.x.
- Stillwell T.J., Zincke H., Gaffey T.A., Woods J.E. Malignant melanoma of the penis. *J Urol* 1988;140(1):72–5. DOI: 10.1016/s0022-5347(17)41490-x.
- Watanabe K., Hasegawa G., Kashima K. et al. Primary malignant melanoma of the female urethra: a case report. *Urol Case Rep* 2021;34:101493. DOI: 10.1016/j.eucr.2020.101493.

### Вклад авторов

О.К. Бондаренко: разработка дизайна статьи, обзор публикаций по теме статьи, написание текста рукописи;  
 А.Н. Шевченко: анализ полученных данных, научное консультирование, редактирование текста рукописи;  
 В.К. Хван: анализ полученных данных, редактирование текста рукописи, интерпретация данных;  
 Т.О. Лаптева, Д.А. Швырев: анализ полученных данных.

### Authors' contributions

O.K. Bondarenko: developing of the research design, reviewing of publications on the topic, article writing;  
 A.N. Shevchenko: analysis of the obtained data, scientific advice, article editing;  
 V.K. Khvan: analysis of the obtained data, article editing, data interpretation;  
 T.O. Lapteva, D.A. Shvyrev: analysis of the obtained data.

**ORCID авторов / ORCID of authors**

О.К. Бондаренко / O.K. Bondarenko: <https://orcid.org/0000-0002-9543-4551>

А.Н. Шевченко / A.N. Shevchenko: <https://orcid.org/0000-0002-9468-134X>

Т.О. Лаптева / T.O. Lapteva: <https://orcid.org/0000-0002-6544-6113>

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

**Conflict of interest.** The authors declare no conflict of interest.

**Финансирование.** Работа выполнена без спонсорской поддержки.

**Financing.** The work was performed without external funding.

**Соблюдение прав пациентов.** Пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

**Compliance with patient rights.** The patient gave written informed consent to the publication of his data.

**Статья поступила:** 25.10.2021. **Принята к публикации:** 24.11.2021.

**Article submitted:** 25.10.2021. **Accepted for publication:** 24.11.2021.