

Меланома вульвы. Обзор литературы и собственные клинические наблюдения

И.Б.Антонова, Н.А.Бабаева, Д.А.Галушко,
Д.К.Фомин, О.И.Алешикова, С.В.Ивашина,
Н.В.Мельникова, Н.А.Болотина,
И.А.Лазукина, А.А.Алимов
Российский научный центр
рентгенодиагностики МЗ РФ, Москва

Меланома вульвы является редким заболеванием с высоким потенциалом злокачественности, подразделяется на кожную и слизистую. В настоящей статье обсуждается этиопатогенез, прогноз, особенности клинической картины, методы диагностики заболевания. Приводятся варианты лечения, лекарственная и таргетная терапия. Прогноз пациентов с этими новообразованиями плохой и остается неизменным, несмотря на подход к лечению. Приоритет отдается хирургическим методам. Приведены два случая собственных клинических наблюдений меланомы клитора и беспигментной меланомы слизистой малой половой губы.

Ключевые слова: меланома вульвы, меланома клитора, меланома слизистых, широкое иссечение, сторожевые лимфоузлы, мутация BRAF.

Vulvar Melanoma. Literature Review and Own Clinical Observations

I.B.Antonova, N.A.Babaeva, D.A.Galushko,
D.K.Fomin, O.I.Aleshikova, S.V.Ivashina,
N.V.Melnikova, N.A. Bolotina, I.A. Lazukina,
A.A.Alimov

Russian Scientific Center
of Roentgenoradiology of the Ministry
of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Vulvar melanoma is a rare disease with high potential of malignancy; it is divided into types affecting skin and mucous. This article discusses the etiopathogenesis, prognosis, clinical features, and methods for diagnosing the disease. The article also discusses treatment options, chemotherapy, and targeted therapy. Prognosis of patients with these neoplasms is poor and remains unchanged despite the treatment approach. Priority is given to surgical methods of treatment. Two cases of authors' own clinical observations are discussed – melanoma of the clitoris and pigment-free melanoma of the mucosa of the labia minora.

Keywords: vulvar melanoma, clitoris melanoma, mucosal melanoma, wide excision, sentinel lymph nodes, BRAF mutation.

Распространенность, этиология, прогноз

Меланомы женского мочеполового тракта локализируются главным образом на вульве и влагалище (95 и 3%, соответственно). Несмотря на редкость, меланома вульвы является вторым наиболее распространенным гистологическим типом опухолей вульвы, составляя 7–10% всех злокачественных новообразований этого органа. Данная патология встречается среди женщин всех возрастов, но наиболее распространена у пациенток зрелого возраста: почти 50% больных старше 70 лет [1, 2]. Больше 90% меланом поражает светлогокожих женщин [2]. Имеются два вида меланомы вульвы – кожная и слизистая, происходящие из меланоцитов. Не совсем ясно почему это злокачественное новообразование может находиться на частях тела, не подверженных солнечному воздействию: большие половые губы – 5%, малые половые губы – 11%, обе половые губы – 5%, клитор – 26% [3, 4]. Меланома кожи вульвы локализуется на наружных (больших) половых губах. Злокачественная меланома вульвы может развиваться из эпидермальных меланоцитов нормальной кожи и пигментных невусов. Опухоль вероятнее всего происходит из участка, находящегося на стыке тканей или сложного невуса, но более 50% случаев описаны на участках кожи не вызывающих подозрение [2]. Некоторые источники, напротив, свидетельствуют, что злокачественная меланома вульвы в крайне редких случаях развивается из невуса. По другим данным литературы злокачественная меланома вульвы является следствием генетических мутаций. Меланома слизистой вульвы локализуется на малых половых губах, клиторе, преддверии влагалища. Встречаются как пигментные, так и беспигментные формы, в 73 и 27%, соответственно. Сателлитные кожные узелки встречаются в 20% наблюдений. Пятилетняя выживаемость составляет 21,7–54%. Около половины пациенток погибают в течение 2 лет после постановки диагноза [1]. Высокая злокачественность приводит к высокой частоте рецидивирования, частота рецидивов не зависит от тактики лечения первичной опухоли. Клинические и гистологические факторы, влияющие на прогноз меланомы кожи и вульвы, схожи. Толщина по Бреслоу, митотический индекс и изъязвление в первую очередь определяют прогноз заболевания. Некоторые исследования утверждают, что именно состояние лимфатических узлов является наиболее важным прогностическим признаком для меланомы вульвы и кожи [5–7]. В исследовании SEER (Surveillance, Epidemiology, and End Results), включающим 644 пациентки, общая 5-летняя выживаемость находилась на уровне 61% [8]. В этой группе, пожилой возраст, местнораспространенная опухоль, увеличение глубины по Breslow, наличие метастазов в лимфатических узлах являлись независимыми неблагоприятными прогностическими факторами. Изъязвление или более высокий митотический индекс у пациенток пожилого возраста, не были связаны с плохой выживаемостью среди 85 женщин с генитальными меланомами [9]. Для всех меланом слизистых характерен высокий митотический индекс (1 и более митозов на 1 мм²), что несколько снижает его ценность как прогностического фактора.

Клиническая картина

Клиническая картина включает широкий спектр неспецифических симптомов или их комбинаций. Чаще всего определяется узел, полип и/или невус (44%), сопровождающийся кровотечением (31%), зудом (18%), различными выделениями (16%). Меланома может маскироваться как недифференцирован-

ный плоскоклеточный рак, особенно если меланома беспигментная [2]. Наиболее подозрительны пигментации на вульве имеющие темно-синий цвет, изрезанные нечеткие края, возвышенные или изъязвленные, или имеющие размер более 10 мм. Беспигментные опухоли обнаруживались почти исключительно на слизистой вульвы и часто описывается как «красноватого цвета узелки». О макроскопическом амеланозе сообщается достаточно часто. Еще в 1953 г. Аллен и Шпиц обнаружили, что при меланоме слизистых оболочек отсутствовала видимая пигментация примерно в половине опухолей. Клиническая стадия имеет первостепенное значение при оценке прогрессирования опухолей и эффективности конкретной стратегии лечения. Большинство авторов в настоящее время предпочитают четырехэтапную систему, предложенную американскими объединенными комитетами по раку (AJCC) с пересмотром в 2009 г. В этой модели, предназначенной в первую очередь для кожных меланом, ведущая прогностическая роль отводится толщине опухоли по Бреслоу, уровню инвазии согласно Кларку и изъязвлениям. Митотическая скорость заменяет уровень инвазии в качестве основного критерия для определения меланом T1b. Размер опухоли, однако, не рассматривается в системе AJCC. Кроме того, уровень инвазии Кларка не может быть использован для слизистой вульвы, которая не имеет четкой стратификации субэпителиальной фиброзной ткани в папиллярном и ретикулярном слоях. Все пациенты с микроскопическими узловыми метастазами, независимо от степени опухолевой нагрузки, классифицируются как стадия III. Микрометастазы, определяемые при иммуногистохимическом исследовании, также включаются в оценку. Альтернативная, чисто анатомическая система была предложена Chung и соавт. Простая, клиническая трехступенчатая система классификации гармонизирована с целью оценки клинических и гистопатологических параметров как предикторов выживаемости. В этой системе Стадия I обозначает – локализованная первичная меланома с сателлитами или без них в пределах 5 см, II стадия – меланома с метастазами в регионарные лимфатические узлы, и стадия III – меланома с отдаленными метастазами за пределы регионарной лимфатической системы. Эта система также удобна для исследования.

Таким образом, диаметр меланомы вульвы имеет минимальное прогностическое значение в то время как вертикальный рост, глубина инвазии, наличие изъязвления и метастазов в лимфатических узлах имеют решающее значение.

Лечение

Меланома вульвы в основном лечится хирургическим путем. В прошлом при меланоме вульвы адекватным хирургическим пособием считалась радикальная вульвэктомия и двухсторонняя паховая лимфаденэктомия. Не так давно начало практиковаться менее инвазивное лечение. Радикальное местное иссечение образования с отступом 20 мм от границ хорошо себя зарекомендовало для большей части резецируемых злокачественных новообразований [10]. Нужна ли в данном случае лимфаденэктомия – все еще вопрос нерешенный [2]. Широкое иссечение опухоли с окружающими тканями предпочтительнее радикальной вульвэктомии из-за более благоприятно протекающего послеоперационного периода. У 50 из 77 американских пациентов, не было никакой существенной разницы в ОВ (общей выживаемости) между теми, у кого проводилась радикальная резекция и модифицированная радикальная вульвэкто-

мия. В другом исследовании ОВ была лучше у пациентов с резекциями против более радикальных операций, хотя не было никакой разницы в безрецидивной выживаемости (БВ). Критерии необходимости проведения биопсии сторожевого лимфоузла еще не установлены окончательно. Интраоперационная разметка лимфатической системы и биопсия сторожевого лимфоузла, представленные в 1992 г. Morton и соавт., с недавних пор используются для решения похожих противоречий в лечении плоскоклеточного рака вульвы с различными результатами. Для этой техники используют или синий краситель или радиоизотоп введенный в первичную опухоль, техника основана на последовательном метастазировании опухоли и впервые была применена при лечении меланомы кожи [11].

L.Abramova и соавт. [5] доложили о шести пациентах с меланомами вульвы или влагалища, которые проходили лимфатическую разметку с технецием с последующей лимфаденэктомией сторожевых лимфоузлов.

Однофотонная компьютерная томография, интегрированная с компьютерной томографией (ОФЭКТ-КТ), является предпочтительным методом исследования, позволяющим точно локализовать сторожевые узлы по сравнению с планарной лимфосцинтиграфией, учитывая сложную анатомию и непредсказуемые пути лимфооттока в тазу. Точность определения сторожевых лимфоузлов у пациентов с урогенитальной меланомой достигает 100% [5]. Если присутствует вовлечение клитора, могут быть поражены тазовые лимфатические узлы. Исследования показали, что даже при вовлечении клитора глубокие лимфатические узлы не поражены, если в паховых лимфатических узлах нет метастазов. Очевидно, если лимфатические узлы поражены, это играет не только диагностическое, но и прогностическое значение. Хотя данных недостаточно, у некоторых пациентов появлялись метастазы в лимфатических узлах при отсутствии таковых в сторожевых лимфоузлах [11]. Вовлечение лимфатических узлов напрямую зависит от глубины инвазии. В случаях когда процесс ограничивался эпителием уровень излечиваемости почти 100% и достигает почти 99% при инвазии менее 1,5 мм [2]. Уровень выживаемости снижается до 65–70% при инвазии от 1,5 до 4 мм [2]. Опыт авторов и доклады о трех похожих случаях [5] поддерживают мнение о том, что выполнение биопсии сторожевых лимфоузлов при меланоме клитора необходимо.

Таким образом, рекомендуется широкое местное иссечение с хирургическим краем в 1 см для поражений глубиной менее 1 мм и резекция единичным блоком для более глубоких поражений с безопасным запасом в 2–3 см и биопсией сигнальных л/узлов или регионарной лимфаденэктомией (пахово-бедренной).

Если меланома рецидивирует местно в области вульвы, повторное иссечение является адекватным пособием с хорошим уровнем выживаемости [2]. При рецидивах и отдаленных метастазах рассматривается лекарственное лечение и лучевая терапия.

Лекарственная терапия

Химиотерапия и иммунотерапия являются основой лечения метастатических меланом. Исследования показали, что дакарбазин имеет сопоставимые показатели ответа при меланоме кожи (МК) и слизистых оболочек (МС) [12]. Кроме того, паклитаксел и карбоплатин в терапии распространенных опухолевых процессов также имеют схожие результаты [13]. Высокие дозы интерлейкина-2 и ипилимумаба исполь-

Рис. 1. Меланома клитора состояние после биопсии



Рис. 2. МРТ органов малого таза – очаговое образование в проекции клитора

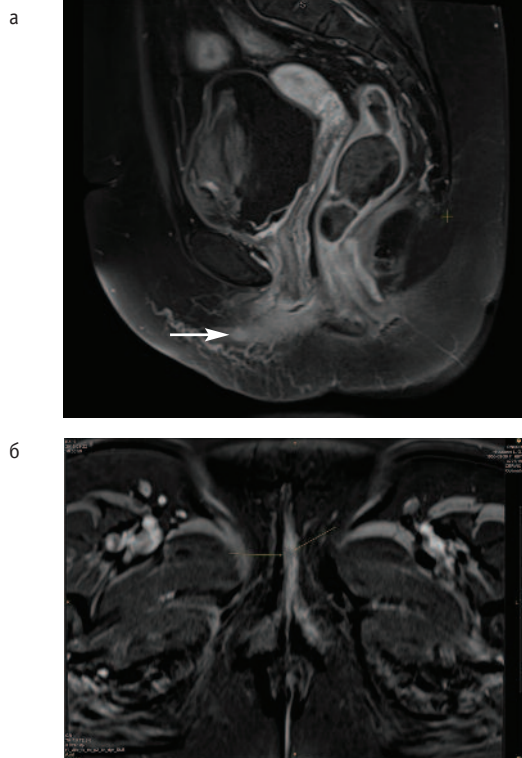


Рис. 3. ОФЭКТ-КТ. Накопление радиофармпрепарата в сигнальных лимфатических узлах

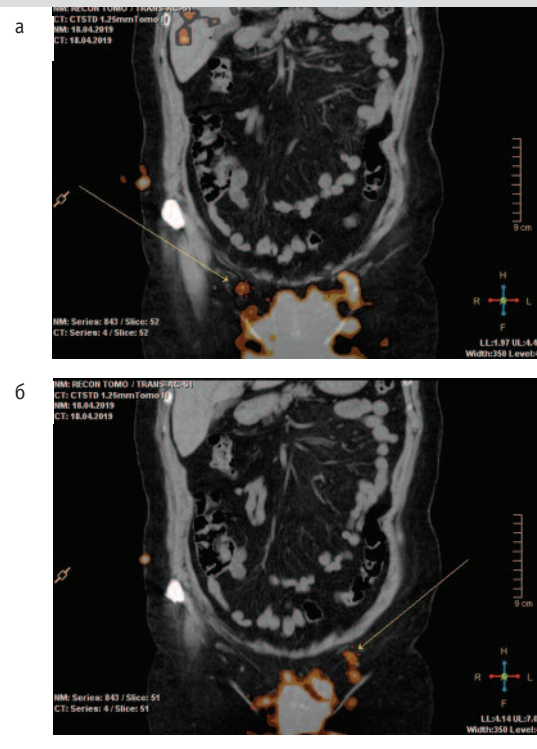


Рис. 4. Вид шва после операции – 1-е сутки.



зуются в лечении неоперабельных и метастатических меланом. Неизвестно, если есть различия в эффективности высоких доз интерлейкина-2 при лечении меланом слизистых по сравнению с меланомами кожи. Ретроспективный анализ пациентов с МС, получавших ипимумаб, ингибитор цитотоксичности Т-лимфоцитарный антиген 4, показал общий ответ от 6,7 до 12% и медиану ОВ – 6,4 мес. Исследования химиотерапии (комбинации цисплатина, винбластина, дакарбазина, интерферона альфа-2b и интерлейкина-2) при МС сообщают об эффективности от 36% до 47%, со средней ОВ от 10 до 22 мес. [14]. Эти данные предполагают, что есть подгруппа пациентов, которым может быть полезна подобная терапия; тем не менее, эта группа не определена окончательно.

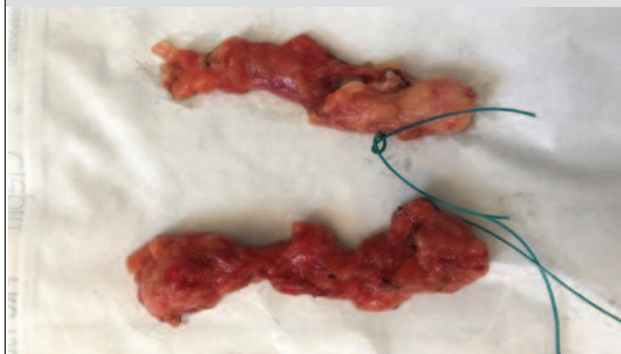
Таргетная терапия меланом также динамично развивается в последние годы. Вемурафениб, дабрафениб и траметениб как отдельно, так и в сочетании являются лекарствами, которые были одобрены US Food and Drug Administration для неоперабельной или метастатической меланомы, содержащей специфические активирующие мутации в киназном домене BRAF (serine/threonine-protein kinase B-Raf), а именно BRAF V600E для вемурафениба и дабрафениба и

BRAF V600E или V600K для траметениба [15]. Однако, учитывая низкую распространенность мутаций BRAF при МС, полезность этих новых методов лечения, вероятно, будет ограничена. Из ингибиторов С-KIT (receptor tyrosine kinase) иматиниб был наиболее исследован при МС. Во 2-й фазе II испытаний терапия иматинибом при метастатических меланомх среднее время до прогрессирования составляло от 2,8 до 3,7 мес, а медиана ОВ была от 10,7 до 12,5 мес. Клинические ответы на иматиниб коррелирует с наличием мутаций С-KIT. Эффективность лечения сунитинибом также коррелирует с наличием активирующих мутаций С-KIT [16].

Заключение

Меланома вульвы является редким заболеванием. При подозрении на данную патологию необходимо полное удаление опухоли, проведение резекции, биопсии не целесообразно и вредно. В настоящее время операция является лучшим вариантом лечения. Ряд исследований показал, что радикальная операция не улучшает качество жизни пациентов, что связано с послеоперационными анатомическими дефектами. Следовательно, радикальная вульвэктомия с двусторонней лимфаденэктомией становится со-

Рис. 5. Сторожевые лимфатические узлы



мнительным и устаревшим подходом к лечению. В качестве альтернативы рекомендуется широкое местное иссечение с хирургическим краем в 1 см для поражений глубиной менее 1 мм и резекция единичным блоком для более глубоких поражений с безопасным запасом в 2–3 см и биопсией сигнальных л/узлов или регионарной лимфаденэктомией (пахово-бедренной). Адьювантное лечение с иммунотерапией, химиотерапией и лучевой терапией могут быть рекомендованы в особых случаях и для местных рецидивов и отдаленных метастазов.

Основные прогностические факторы включают локализацию опухоли, глубину инвазии, наличие изъязвления и наличие метастазов в лимфатических узлах. Кроме того, возраст пациента и стадия опухоли также, по-видимому, имеют значение. Независимо от стадии, по данным литературы 5-летняя выживаемость составляет около 20–56%. Некоторые исследования показали, что общий прогноз у пациентов с меланомой вульвы хуже, чем у женщин с экстрагенитальной меланомой и плоскоклеточным раком вульвы, демонстрируя большую тенденцию к местному рецидивированию и отдаленному метастазированию.

Клиническое наблюдение 1

Пациентка Х., 69 лет, поступила в отделение Онкогинекологии 17.04.19.

Жалобы и анамнез. В августе 2018 г. стала отмечать дискомфорт в области вульвы. Лечилась местными противовоспалительными препаратами. 14.02.19 г. выявлена опухоль клитора, проведена биопсия по месту жительства. При гистологическом исследовании – пигментная меланома. Обратилась в РНЦРР. При пересмотре препаратов 19.03.19 г. пигментная поверхностно распространяющаяся меланома, стадия вертикального роста. Эпидермис не изъязвлен. Невозможно высказаться о глубине инвазии меланомы и толщине узла, срезы тангенциальные. Края резекции опухоли не маркированы/не иссечены.

Гинекологический анамнез. Менструации с 15 лет. Месячные периодичность – 22 дней. Длительность менструации – 7 дней. Половая жизнь 20 лет. Количество беременностей – 3. Роды – 2. Аборты – 1. Менопауза – с 45 лет. Гинекологические заболевания: эрозия шейки матки ДК в 1979 г. При осмотре (рис. 1) на вульве в области клитора неправильной формы выпуклое образование до 0,5×0,8 см с подслизистой пигментацией справа до 0,3×0,5 см.

При УЗИ исследовании данных за наличие вторичных изменений в лимфатических узлах исследуемых групп и в паренхиматозных органах не получено. При МРТ (рис. 2, а, б) органов малого таза от 22.03.19 г. с внутривенным контрастированием: очаговое образование в проекции клитора; лимфаденопатии не выявлено. Инволютивные изменения матки. При

Рис. 6. Поверхностно-распространяющаяся пигментная меланома кожи, фаза вертикального роста. а – Окраска гематоксилином и эозином, ×10, б – Окраска гематоксилином и эозином, ×20

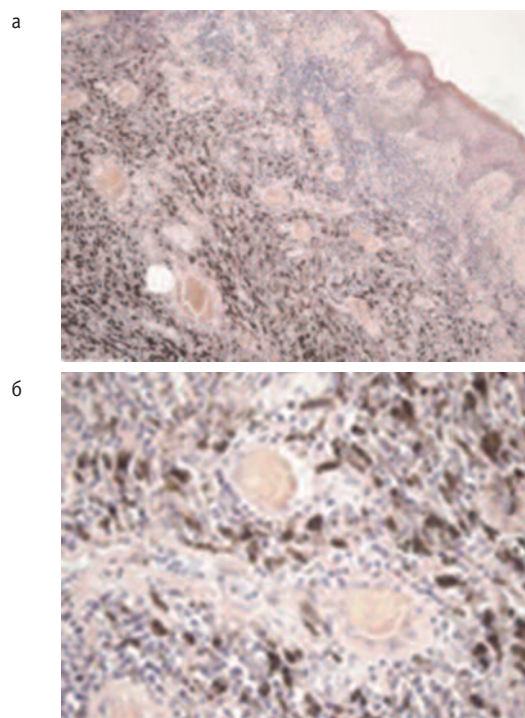


Рис. 7. Беспигментная меланома левой малой половой губы состояние после биопсии (стрелкой отмечен рубец)



Рис. 8. Сателлитный узел меланомы



Рис. 9. ОФЭКТ-КТ. Накопление радиофармпрепарата в сигнальных лимфатических узлах

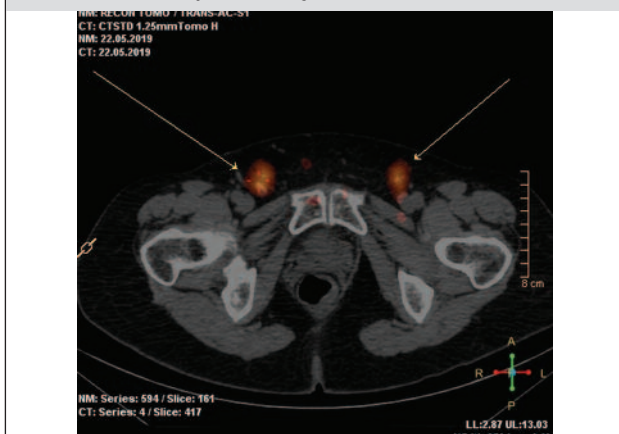


Рис. 10. Макропрепарат. Вульва с сигнальными лимфатическими узлами

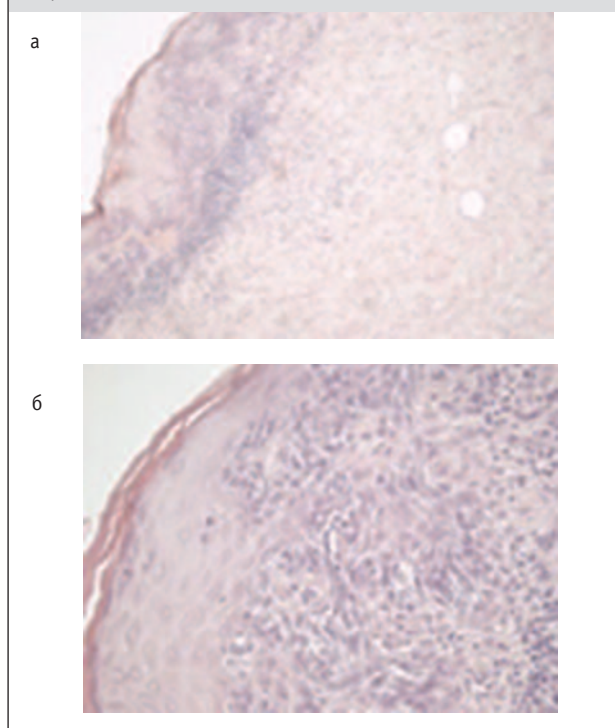


ОФЭКТ-КТ (9×4 МБк калиброванного Тс-99m-Технефит (изготовление радиофармпрепарата для внутривенного введения в рамках локального производственного протокола) (рис. 3, а, б) от 18.04.19 г. определяются поверхностные паховые лимфатические узлы верхнемедиальной группы, с четкими ровными контурами, с дифференцировкой жировых ворот, максимальными размерами 7×5×9,5 мм слева и 10×4×7 мм справа, накапливающие РФП; накопление РФП в проекции наружных подвздошных лимфатических узлов с обеих сторон, без четкой визуализации последних на КТ-сканах; блока лимфатического оттока на исследуемом уровне и патологического коллатерального лимфатического оттока не выявлено. Особенностью введения лимфотропной метки был более широкий отступ от патологического очага с тем, чтобы обеспечить именно внутривенное, а не подслизистое введение.

19.04.2019 г. проведено хирургическое лечение в объеме широкого иссечения опухоли клитора с биопсией сигнальных лимфатических узлов (рис. 4, 5). Локализация сигнальных лимфатических узлов определялась с помощью гамма счечика NEO 2000. Гистологическое исследование: поверхностно-распространяющаяся пигментная меланома кожи, фаза вертикального роста. Эпидермис не изъязвлен. Глубина инвазии по Кларку – 3. Толщина узла по Бреслоу – 0,9 мм. В краях резекции кожи опухолевые клетки не обнаружены. В лимфатических узлах опухолевые клетки не обнаружены. Цитогенетическое исследование: мутации BRAF и C-KIT не обнаружены. Консультирован химиотерапевтом, радиотерапевтом. Рекомендовано динамическое наблюдение.

Послеоперационный период протекал удовлетворительно. Заживление первичным натяжением. Пациентка выписана 08.05.19 в удовлетворительном состоянии с дальнейшими рекомендациями.

Рис 11. Беспигментная узловая веретеноклеточная меланома кожи. а – Окраска гематоксилином и эозином, ×10; б – беспигментная узловая веретеноклеточная меланома кожи. Окраска гематоксилином и эозином, ×20.



Клиническое наблюдение 2

Пациентка Б., 72 лет, поступила в отделение Онкогинекологии 21.05.2019 г.

Жалобы и анамнез. Образование на половой губе слева впервые заметила в январе 2019 г. 12.02.19 по месту жительства произведено удаление новообразования вульвы. При гистологическом исследовании опухолевый узел с атипичными веретеновидными клетками. Обратилась в РНЦРР. При пересмотре препаратов и иммунофенотипировании: в слизистой разрастания злокачественной опухоли солидного строения, построенной из веретеновидных клеток. При ИГХ-исследовании в клетках опухоли обнаружена экспрессия: НМВ45, меланина А. Не обнаружена экспрессия: p53, виментина, цитокератина 5, ЕМА, BerEp4. Беспигментная узловая веретеноклеточная меланома. Толщина опухолевого узла по Бреслоу – 6 мм. Глубина инвазии меланомы по Кларку – 4. По краю резекции кожи рост меланомы.

Гинекологический анамнез. Менструации с 15 лет. Месячные периодичность – 28 дней. Длительность менструации – 3–4 дня. Половая жизнь с 21 года. Количество беременностей – 5. Роды – 2. Аборты – 3. Менопауза – с 50 лет. Вульва – на малой половой губе в верхней трети рубец до 1 см без подслизистой инфильтрации. На 1 см выше рубца сателлитный узел меланомы розоватого цвета (рис. 7, 8).

При УЗИ исследовании данных за наличие вторичных изменений в лимфатических узлах исследуемых групп и в паренхиматозных органах не получено. При МРТ органов малого таза от 05.04.19 г. с контрастированием изменений вульвы не выявлено. При МСКТ органов малого таза от 28.03.19 г. с контрастированием данных за наличие вторичных изменений в лимфатических узлах подвздошных, паховых, бедренных групп не получено. При ОФЭКТ-КТ по предыдущему (4×37 МБк Тс-99m-Технефит) (рис. 9, 10) от 22.05.19 г.: поверхностные паховые лимфатические узлы верхнемедиальной группы, с четкими ровными контурами, с дифференцировкой жировых ворот, максимальными размерами 9,5×5,5×9 мм слева и

9,5×4×12 мм справа, накапливающие РФП; блока лимфатического оттока на исследуемом уровне и патологического коллатерального лимфатического оттока не выявлено.

Лечение. 23.05.2019 г. проведено хирургическое лечение в объеме вульвэктомии с биопсией сигнальных лимфатических узлов (рис. 11, а, б). Локализация сигнальных лимфатических узлов определялась с помощью гамма счечика NEO 2000. Гистологическое исследование: Беспигментная узловая веретенчатая меланома кожи. Глубина инвазии по Кларку – 2. Толщина узла по Бреслоу – 0,5 мм. Не обнаружено ангиолимфатической инвазии. В краях резекции опухолевые клетки не обнаружены. В слизистой рубец. В лимфатических узлах опухолевые клетки не обнаружены. Цитогенетическое исследование: мутации BRAF и C-KIT не обнаружены. Консультирована химиотерапевтом, радиотерапевтом. Рекомендовано динамическое наблюдение.

Послеоперационный период протекал удовлетворительно. Заживление первичным натяжением. Пациентка выписана 06.06.19 г. в удовлетворительном состоянии с дальнейшими рекомендациями.

Литература

1. Коржевская Е.В., Кузнецов В.В. Редкие опухоли вульвы (болезнь Педжета, меланома вульвы, саркома вульвы у взрослых, метастатические опухоли). Практическая онкология. 2006. – Т. 7. – № 4. – С. 221–227. / Korzhevskaya E.V., Kuznetsov V.V. Redkie opukholi vul'vy (bolezni' Pedzheta, melanoma vul'vy, sarkoma vul'vy u vzroslykh, metastaticheskie opukholi). Prakticheskaya onkologiya. 2006; 7: 4: 221–227. [in Russian]
2. Creasman W.T., Phillips J.L., Menck H.R. A survey of hospital management practices for vulvar melanoma. J Am Coll Surg. 1998; 188: 670–675.
3. Хейнштейн В.А., Шелехова К.В. Меланомы с веретенчатой морфологией : особенности морфологии и биологического поведения. Медицина и образование в Сибири. – 2015. – № 3. – С. 82. / Khejnshtejn V.A., Shelekhova K.V. Melanomy s veretenklyatnoy morfologiej : osobennosti morfologii i biologicheskogo povedeniya. Meditsina i obrazovanie v Sibiri. 2015; 3: 82. [in Russian]
4. Wechter M.E., Gruber S.B., Haefner H.P., et al. A report of 20 cases and review of the literature. J Am Acad Dermatol. 2004; 50: 554–562.
5. Abramova L., Parekh J., Irvin W.P., et al. Sentinel node biopsy in vulvar and vaginal melanoma: presentation of six cases and a literature review. Ann Surg Oncol. 2002; 9: 840–846.
6. 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: 1664–1678.
7. Ragnarsson-Olding B.K., Nilsson B.R., Kanter-Lewensohn L.R., et al. Malignant melanoma of the vulva in a nationwide, 25-year study of 219 Swedish females: predictors of survival. Cancer. 1999; 86: 1285–1293.
8. Sugiyama V.E., Chan J.K., Shin J.Y., Berek J.S., Osann K., Kapp D.S. Vulvar melanoma: a multivariable analysis of 644 patients. Obstet Gynecol. 2007; 110: 296–301.
9. Tcheung W.J., Selim M.A., Herndon J.E., Abernethy A.P., Nelson K. Clinicopathologic study of 85 cases of melanoma of the female genitalia. J Am Acad Dermatol. 2012; 67: 598–605.
10. Ringborg U., Andersson R., Eldh J. Resection margins of 2 versus 5 cm for cutaneous malignant melanoma with a tumor thickness of 0.8–2.0 mm. Cancer. 1996; 77: 1809–1814.
11. Krag D.N., Meijer S.J., Weaver D.L. Minimal-access surgery for staging of malignant melanoma. Arch Surg. 1995; 130: 654–658.
12. Yi J.H., Yi S.Y., Lee H.R., Lee S.I., Lim do H., Kim J.H., et al. Dacarbazine-based chemotherapy as first-line treatment in noncutaneous metastatic melanoma: multicenter, retrospective analysis in Asia. Melanoma Res. 2011; 21: 223–7.
13. Chang W., Lee S.J., Park S., Choi M.K., Hong J.Y., Kim Y.S., et al. Effect of paclitaxel/carboplatin salvage chemotherapy in noncutaneous versus cutaneous metastatic melanoma. Melanoma Res. 2013; 23: 147–51.
14. Sinasac S.E., Petrella T.M., Rouzbahman M. et al. Melanoma of the Vulva and Vagina: Surgical Management and Outcomes Based on a Clinicopathologic Review of 68 Cases. J Obstet Gynaecol Can. 2019 Jun; 41 (6): 762-771. doi: 10.1016/j.jogc.2018.07.011. Epub 2018 Nov 2.
15. Hauschild A., Grob J.J., Demidov L.V., Jouary T., Gutzmer R., Millward M., et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. Lancet. 2012; 380: 358–65.
16. Minor D.R., Kashani-Sabet M., Garrido M., O'Day S.J., Hamid O., Bastian B.C. Sunitinib therapy for melanoma patients with KIT mutations. Clin Cancer Res. 2012; 18: 1457–63.

Сведения об авторах:

Антонова Ирина Борисовна – д. м. н. заведующая отделом профилактики, комплексной диагностики и лечения гинекологических заболеваний РНЦПР, Москва

Бабаева Наталия Александровна – д. м. н. ведущий научный сотрудник отдела профилактики, комплексной диагностики и лечения гинекологических заболеваний РНЦПР, Москва

Галушко Дмитрий Анатольевич – к. м. н. заведующий отделением хирургии опухолей кожи, мягких тканей, шеи РНЦПР, Москва

Фомин Дмитрий Кириллович – д. м. н., профессор, руководитель клиники ядерной медицины РНЦПР, Москва

Алешикова Ольга Ивановна – к. м. н. старший научный сотрудник отдела профилактики, комплексной диагностики и лечения гинекологических заболеваний РНЦПР, Москва

Ивашина Светлана Вячеславовна – к. м. н. старший научный сотрудник отдела профилактики, комплексной диагностики и лечения гинекологических заболеваний РНЦПР, Москва

Мельникова Надежда Васильевна – к.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории иммунологии, онкоцитологии и клеточных технологий в онкологии РНЦПР, Москва

Болотина Наталья Александровна – к.м.н., врач-патологоанатом отделения патологической анатомии РНЦПР, Москва

Лазукина Ирина Алексеевна – врач-патологоанатом отделения патологической анатомии РНЦПР, Москва

Алимов Артемий Андреевич – клинический ординатор РНЦПР, врач дерматовенеролог, Москва