

МЕЛАНОМА ВУЛЬВЫ: СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ПРОБЛЕМУ

А. С. Шевчук^{1,2}, Д. Р. Бабаян¹, Р. И. Князев^{1,3}, И. В. Самойленко¹, К. И. Жордания¹

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина»
Минздрава России, Москва

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет
им. Н. И. Пирогова» Минздрава России, Москва

³ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования»
Минздрава России, Москва

Введение. Меланома вульвы — это редкое заболевание, которое занимает второе место среди всех злокачественных новообразований вульвы. Несмотря на визуальную локализацию, опухоль в большинстве случаев имеет неблагоприятный прогноз в связи с поздней диагностикой и нередко неадекватными подходами к лечению. Основным методом лечения пациенток с локализованной меланомой является хирургический, в то время как при распространенных формах заболевания применяется комбинированный подход, включающий также химио-, лучевую и иммунотерапию. Количество публикаций по данной теме ограничено, что делает актуальным систематизацию информации об этиопатогенезе, диагностике и лечении пациенток меланомой вульвы.

Цель. Обобщение литературных данных о причинах возникновения, методах диагностики и лечения пациенток с меланомой вульвы.

Материалы и методы. Поиск литературы производился в системах PubMed, Elibrary, Scopus, CyberLeninka, в обзор литературы включены публикации, содержащие современные аспекты, отражающие этиологию и патогенез меланомы вульвы, методы диагностики, хирургического и лекарственного лечения. Проанализированы 55 работ, 38 из которых выбраны для написания обзора как наиболее релевантные.

Вывод. Меланома вульвы имеет высокую биологическую агрессивность. Хирургическое лечение при начальных стадиях опухолевого процесса остается ключевым, но техника операций и показания к биопсии сторожевых лимфатических узлов (БСЛУ) и лимфаденэктомии (ЛАЭ) варьируются в разных клиниках. Лечение пациенток с распространенным процессом основано на выявлении молекулярно-биологических особенностей, включая мутации в сигнальных путях и экспрессию PD-L1 в опухолевых клетках. Это приводит к разработке новых лекарственных опций и требует обширных клинических исследований для оценки их безопасности и эффективности. Таким образом, меланома вульвы представляет собой сложную задачу, которую необходимо продолжать изучать.

Ключевые слова: меланома вульвы, хирургическое лечение, биопсия сторожевых лимфатических узлов, лимфаденэктомия, иммунотерапия, таргетная терапия

VULVAR MELANOMA: A MODERN VIEW OF THE PROBLEM

A. S. Shevchuk^{1,2}, J. R. Babayan¹, R. I. Knyazev^{1,3}, I. V. Samoylenko¹, K. I. Zhordania¹

¹Federal State Budgetary Institution "N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the
Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

²Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "N. I. Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

³Federal State Budgetary Educational Institution of Continuing Professional Education "Russian Medical Academy of Continuing Professional Education" of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Introduction. Vulvar melanoma is a rare disease that ranks second among all malignant vulvar neoplasms. Despite the visual accessibility of the tumor, the prognosis is adverse due to late diagnosis and inadequate approaches to therapy. Surgery is the main method of localized melanoma, while a combined approach including chemotherapy, radiation and immunotherapy is used for advanced forms of the disease. The number of publications on this topic is limited, which makes it relevant to systematize information on the etiopathogenesis, diagnosis and treatment of vulvar melanoma.

Objective is to summarize the literature data on the causes, methods of diagnosis and treatment of patients with vulvar melanoma.

Materials and Methods. The literature search was performed on PubMed, Elibrary, Scopus, CyberLeninka databases. The literature review included publications which contain modern aspects of the etiology, pathogenesis, diagnostic methods, surgical and drug treatment of the vulvar melanoma. 55 works were analyzed and 38 were selected for writing this review as the most relevant.

Conclusion. Vulvar melanoma is a highly aggressive disease. Surgical treatment of the initial stages remains the main one, but the technique of operations and indications for sentinel lymph node biopsy and lymph node dissection vary in different clinics. Treatment of advanced melanoma is based on the molecular biological features, including mutations in signaling pathways and PD-L1 expression in tumor cells. This leads to the development of new drug options and this requires extensive clinical studies to assess their safety and efficiency. Thus, the problem of vulvar melanoma is a complex task that needs to be studied further.

Keywords. Vulvar melanoma, surgical treatment, sentinel lymph node biopsy, lymph node dissection, immunotherapy, targeted therapy

Введение

Меланома — злокачественная опухоль, развивающаяся из меланоцитов базального слоя кожи [1, 2]. За последние несколько десятилетий заболеваемость меланомой значительно выросла во всем мире [3, 4]. Данная опухоль может локализоваться как на коже, так и на слизистых оболочках, на которых она преимущественно встречается в области вульвы, влагалища, аноректальной области, а также в полости рта и носа [5, 6]. При этом среди вульвовагинальных меланом наиболее частой локализацией является вульва, включая большие и малые половые губы, клитор [3, 7, 8].

Меланома вульвы составляет менее 1 % от всех меланом у женщин и около 5 % от всех злокачественных опухолей вульвы [1, 2, 4, 6, 9, 10]. По данным ряда авторов, это заболевание является второй по частоте встречаемости злокачественной опухолью вульвы после плоскоклеточного рака [2, 6, 11, 12]. Прогноз при этой патологии неблагоприятный, что может быть связано с особенностями биологии опухоли, поздней диагностикой и нестандартизованными подходами к лечению [1, 4, 9, 13]. По данным различных публикаций, общая пятилетняя выживаемость варьирует от 10 до 63 % [1, 9, 14].

В настоящее время не существует клинических рекомендаций по лечению больных меланомой вульвы [1]. Принимая во внимание наличие кожной (большие половые губы, лобок) и слизистой (малые половые губы, клитор, преддверие влагалища) частей вульвы, подходы к терапии не могут быть просто экстраполированы из опыта лечения пациентов со злокачественными новообразованиями кожи. Основным мето-

дом лечения локализованной меланомы вульвы является хирургическое иссечение [9]. Что касается распространенного заболевания, то химиотерапия и иммунотерапия являются ведущими опциями для данной группы пациенток [4]. Тем не менее количество работ по этой проблеме довольно ограничено, что делает актуальным систематизацию информации об особенностях возникновения, диагностики и лечения пациенток с меланомой вульвы.

Этиология и патогенез

В настоящее время этиопатогенез при меланоме вульвы в значительной степени не изучен [6].

Факторы риска развития данного заболевания до сих пор не выявлены, так как опухоль локализуется в местах, не подверженных воздействию ультрафиолетового излучения, и солнечный свет не влияет на возникновение меланомы [1, 3, 5, 6, 15]. Однако стоит отметить, что кожная часть вульвы в ряде случаев может быть подвержена этому фактору риска в зависимости от особенностей загара у пациенток или использования соляриев. Также имеется предположение, что ультрафиолетовое излучение может влиять на иммуносупрессию, что способствует онкогенным процессам и создаёт благоприятную среду для развития заболевания независимо от воздействия солнечных лучей [3]. Было установлено, что меланома вульвы может возникнуть *de novo*, однако, очень часто ей предшествует ограниченный и диффузный меланоз вульвы. Также к факторам, предрасполагающим к развитию данного заболевания, относятся хроническое воспаление, предшествующая лучевая терапия, сахарный диабет или иммуносупрессия [6].

Было показано, что большинство случаев меланомы вульвы диагностируется у женщин европеоидной расы в постменопаузе, при этом средний возраст на момент постановки диагноза составляет от 60 до 68 лет [3, 6, 7, 9, 12, 14]. В крупном эпидемиологическом шведском исследовании за период наблюдения с 1960 по 1984 г. из 245 пациенток с меланомой вульвы и влагалища (219 и 26 соответственно) 70 % были старше 60 лет [16].

Рядом авторов выдвинуто предположение, что существуют молекулярно-генетические особенности меланомы вульвы, которые отличаются по мутационным характеристикам при поражении ее кожной и слизистой частей от меланом слизистых оболочек и кожи других локализаций [2]. При данной патологии наблюдается значительное количество генетических отклонений, проявляющихся на определенных стадиях и отличающихся в зависимости от подтипов опухоли.

Среди ключевых механизмов, участвующих в злокачественной трансформации меланоцитов, наиболее распространенным сигнальным каскадом является путь MAPK-ERK, который контролирует рост, пролиферацию и миграцию клеток, и тем самым играет важную роль в развитии и прогрессировании меланомы. Данный сигнальный путь включает в себя участие тирозинкиназ NRAS, BRAF, MEK1/2 и ERK1/2 [7].

При меланоме вульвы отмечается высокая частота мутаций *KIT* (15,3–35 %). Белок KIT — ключевой регулятор меланоцитов, который активирует нижестоящие сигнальные каскады Ras/Raf/MEK/ERK [3, 6, 9]. *KIT* обычно активируется увеличением числа копий гена и геномной амплификацией [7]. Наиболее распространенной мутацией *KIT* при меланоме вульвы является замена L576P в 11-м кодоне, на которую приходится около 26,2 % [3, 6, 9]. Было отмечено, что повышенная экспрессия гена *KIT* является достоверным прогностическим фактором низкой выживаемости и раннего рецидива заболевания [3]. Также мутация в данном гене может быть ассоциирована с развитием метастазов меланомы вульвы [7].

Генетические нарушения *NRAS* встречаются примерно в 10 % случаев меланомы вульвы, что реже, чем при кожных и вагинальных меланоммах [9]. При этом мутации *KIT* и *NRAS* не зависят от локализации заболевания на вульве или влагалище [3].

В ряде публикаций отмечено, что мутации *BRAF* составляют около 8 % случаев, большинство из которых затрагивают кодон 600 [3, 9]. Напротив, М. Ottaviano и соавт. (2022) в своем исследовании при молекулярном анализе 65 случаев вульвовагинальных меланом не обнаружили мутаций *BRAF*, однако мутации *NRAS* и амплификация *KIT* были выявлены в 12 % случаев [17].

Белок PD-1 и его лиганд PD-L1 в настоящее время являются мишенями для иммунотерапии при многих видах злокачественных опухолей [3]. Исследования показали, что PD-1 (77 %) и его лиганд PD-L1 (54 %) часто экспрессируются в опухолевых клетках вульвовагинальных меланом, что делает использование ингибиторов контрольных точек возможной опцией лечения [6, 9].

Диагностика

Клиническая картина

С. Wohlmuth и соавт. (2021) отмечают, что неблагоприятный прогноз при меланоме вульвы связан с ее поздней диагностикой [9]. Это обусловлено тем, что большинство случаев заболевания на ранних стадиях протекает с маловыраженной клинической картиной или бессимптомно, самообследование вульвы проводится редко, а при выявлении подозрительного очага он может долгое время расцениваться как доброкачественный [3, 6, 9].

Начальной точкой развития меланомы может быть пигментированная и нормальная неизменная кожа вульвы [7]. Наиболее распространенными участками меланомы вульвы являются большие (52 %), малые половые губы (18 %) и клитор (10–15 %). Бартолиновы железы (1–3 %) и периуретральная область поражаются значительно реже [2, 12, 19]. Заболевание наиболее часто может проявляться пальпируемым образованием плоской формы или с приподнятыми краями, пятнами, папулами, а также узелками различной формы [1, 6, 9, 18] (рис. 1).

В исследовании, в которое были включены 1863 женщин в США, было показано, что у 38 % женщин с меланомой вульвы на момент постановки диагноза было метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов (ЛУ) или отдаленные метастазы. При этом средний размер первичной опухоли на момент постановки диа-

гноза составлял 31 мм, и более чем у 46 % пациенток толщина по Бреслоу превышала 2 мм [9].

В ряде случаев пациенток может беспокоить боль, зуд в области вульвы, изъязвление или даже кровотечение из опухоли при ее более распространенной стадии [1, 3, 6, 9, 20]. Стоит отметить, что любое пигментированное или непигментированное образование с неравномерным цветом, неправильной формы и наличием вышеперечисленных симптомов должно быть изучено специалистом, имеющим опыт лечения меланом. Амеланотический тип, который составляет около 2–10 % от всех случаев меланомы вульвы, не имеет типичного темного цвета, что требует дифференциальной диагностики с другими злокачественными новообразованиями вульвы [3]. С. Wohlmuth и соавт. (2021) также сообщают, что примерно 25 % меланом вульвы являются беспигментными, что затрудняет диагностику у таких пациенток [9].

Иногда заболевание может проявлять себя увеличением паховых лимфатических узлов или нарушением мочеиспускания вследствие обструкции наружного отверстия уретры опухолевой тканью, что встречается гораздо реже [3]. Примерно у трети пациенток на момент первичной диагностики заболевания могут быть поражены лимфатические узлы [6].

Дерматоскопия

Среди пигментных поражений вульвы спектр патологических процессов разнообразен и может включать невусы, меланоз, поствоспалительную гиперпигментацию, пигментированный себорейный кератоз и др. [3, 19].

При дифференциальной диагностике этих поражений с меланомой важным является использование критериев «ABCDE» [3, 19]. При этом оцениваются асимметрия, неровность контуров, цвет, диаметр и динамика развития образования [9]. Тем не менее правило ABCDE неприменимо для узловой формы меланомы вульвы (узел может быть симметричным, с ровными границами, гомогенного черного или сине-черного цвета, диаметр может быть любым) и для меланомы малых размеров (менее 0,5 см). В данном случае наиболее информативным остается симптом эволюции образования, который может заключаться в росте узелка, чувстве боли или жжения [21].



Рис 1. Пациентка Н., 35 лет. Меланома вульвы. В области левой малой половой губы определяется округлое образование синюшного цвета с переходом на клитор, размером до 4х2 см

Дерматоскопия позволяет провести первичную оценку пигментного образования, что улучшает раннее выявление злокачественных опухолей. С. Wohlmuth и соавт. (2021) сообщают, что наиболее распространенными дерматоскопическими признаками являются асимметрия структуры и цвета (91,7 %), бело-голубая вуаль (68,4 %), бесструктурные участки гиперпигментации (47,4 %), неравномерные точки и пятна (42,1 %), атипичные сосуды (42,1 %), атипичная пигментированная сеть (34,2 %) и ретикулярная депигментация (16,7 %) [9]. Проведение дерматоскопии при исследовании образования в области вульвы в ряде случаев может представлять сложности, особенно при локализации поражения на ее слизистой части. В данном случае возможно рассмотреть использование цифровой дерматоскопии. Среди гинекологов использование данной опции не распространено, что требует комплексного лечения пациенток вместе со специалистами по лечению меланом для более точной оценки образования на вульве [21].

Биопсия

М. Sánchez-Prieto и соавт. (2021) отмечают, что подозрительные пигментные образования на вульве должны быть подвергнуты гистологическому исследованию [18]. Эксцизионная



Рис. 2. Пациентка М., 35 лет. Меланома кожи левого плеча с метастазами в области вульвы. На уровне средней трети внутренних поверхностей малых половых губ определяются два пигментированные образования округлой формы, размером до 0,5 см в диаметре.

биопсия проводится для морфологической верификации подозрительных поражений, особенно у пациенток старше 60 лет [3]. Оптимальным отступом является 1–3 мм от видимых границ патологического участка [22].

При более крупных поражениях, когда выполнение биопсии всего пигментного образования сопряжено со значительными трудностями и неоправданной хирургической травмой для пациентки, может быть выполнена инцизионная или пункционная биопсия, а при пальпируемых паховых узлах, связанных с поражениями вульвы — тонкоигольная аспирационная биопсия с целью цитологического исследования.

Также при гистологическом подтверждении меланомы необходимо точно определить расположение опухоли, расстояние ее от средней линии, взаимосвязь опухоли с окружающими структурами, включая вовлечение уретры или анального отверстия, и выполнить оценку паховых лимфатических узлов — клиническую, ультразвуковую и/или морфологическую.

Среди гистологических форм меланомы вульвы встречаются узловатая, поверхностно-распространяющаяся, неклассифицированные и наиболее распространенная лентигинозная [2, 3, 7]. Эпителиоидный тип является наиболее частым гистологическим вариантом, веретенообразный и смешанный выявляются реже [6].

Инструментальная диагностика

При первичном обращении пациенток с меланомой вульвы в качестве основного метода исследования необходимо выполнить МРТ органов малого таза с контрастированием для оценки местной распространенности заболевания, состояния мягких тканей и планирования объема операции [3, 6]. Ввиду высокой вероятности отдаленных метастазов меланомы вульвы необходимо провести КТ грудной клетки, брюшной полости и головного мозга с контрастным усилением. Внутривенное контрастирование следует проводить во всех случаях при отсутствии противопоказаний. Альтернативными методами диагностики для оценки распространенности заболевания могут быть МРТ с в/в контрастированием или позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ) с фтордезоксиглюкозой в режиме «все тело». Также после постановки диагноза необходимо провести тщательный осмотр кожи, глаз и других слизистых оболочек, чтобы дифференцировать первичное поражение вульвы с метастазами меланомы из очагов иной локализации [6, 21] (рис. 2).

Стадирование

Не существует единого мнения относительно подходящей системы стадирования меланомы вульвы [18]. Система стадирования Международной федерации гинекологии и акушерства (International Federation of Gynaecology and Obstetrics, FIGO), которая стандартно используется для плоскоклеточного рака вульвы, может использоваться для меланомы вульвы, однако ее прогностическая роль в вопросах выживаемости и принятия решения о лечении по сравнению с другими системами низкая [12].

По мнению ряда авторов, при гистологическом подтверждении заболевания наиболее убедительно проводить стадирование меланомы кожной части вульвы, основываясь на критериях восьмого издания системы стадирования Американского объединенного комитета по раку (American Joint Committee on Cancer, AJCC) [3, 9]. Данная классификация основана на толщине опухоли, наличии изъязвления, состоянии лимфатических узлов, наличии отдаленных метастазов и уровне лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови [6]. Меланома слизистых

оболочек, включая слизистую часть вульвы, по системе AJCC не стадируется.

Микростадирование меланомы вульвы проводится по системам Кларка и Бреслоу, которые более точно коррелируют с выживаемостью пациенток [3, 6]. Система Кларка основана на пяти анатомических уровнях инвазии опухоли от зернистого слоя эпидермиса до самой глубокой меланоцитарной клетки дермы, Бреслоу — на толщине опухоли в миллиметрах [6]. Стоит отметить, что использование системы Кларка также возможно только при локализации заболевания на коже, ввиду отличий в строении слизистых оболочек.

Прогностические факторы

При меланоме вульвы важными прогностическими факторами являются стадия заболевания (при локализации опухоли на кожной части вульвы), размер опухоли, возраст пациентки, индекс коморбидности Чарльсона, а также гистологический подтип, глубина инвазии и состояние регионарных лимфатических узлов [2, 4, 19]. При этом состояние лимфатических узлов и количество митозов являются наиболее важными прогностическими факторами выживаемости [9]. В исследовании по реестру SEER-18 (2020) статус лимфатических узлов являлся самым значимым независимым предиктором выживаемости [10].

Некоторые источники литературы указывают, что пятилетняя общая выживаемость составляет 20–56 % независимо от стадии заболевания. При этом факторами неблагоприятного прогноза являются изъязвление, уровень V по шкале Кларка, положительный хирургический край резекции и поражение лимфатических узлов. У пациенток с такими характеристиками, как правило, развиваются как местные рецидивы, так и отдаленные метастазы [6]. Среднее время до развития рецидива при меланоме вульвы составляет 43,5 месяца, при этом их общая частота достигает 50 %. При локализации заболевания в центральной части вульвы показатели выживаемости еще хуже, что связано с риском двустороннего поражения регионарных лимфатических узлов [9].

Стоит отметить, что при первичном выявлении заболевания локализованная меланома вульвы встречается примерно в 65 % случаев. У остальных пациенток диагностируют местно-

распространенное заболевание или отдаленные его проявления, и выживаемость в этой группе существенно ниже [7, 14].

В исследование, проведенное в США, были включены 1910 женщин с меланомой вульвы и влагалища. Авторы проанализировали сведения о продолжительности жизни пациенток с учётом их диагноза и временного промежутка между постановкой диагноза и последним наблюдением или смертью. Стадирование проводилось по системе AJCC 6 и 7 пересмотра. Распределение по стадиям для кожной части вульвы было следующее: I стадия — 34,9 %, II стадия — 34,4 %, III стадия — 24,0 %, IV стадия — 6,8 %. В данном исследовании средний размер опухоли составил около 31,1 мм для меланомы вульвы, толщина по Бреслоу менее 1 мм выявлялась у 31,6 % пациенток, более 4 мм — у 30,8 %. Показано, что медиана общей выживаемости составила 53 месяца [10].

По материалам РОНЦ им. Н. Н. Блохина, в работе Е. В. Коржевой и соавт. (2010) проанализированы 40 случаев меланомы вульвы у пациенток, пролеченных в период с января 1980 г. по декабрь 2010 г. в возрасте от 23 до 82 лет. Анатомическая локализация опухоли была известна в 36 (90 %) наблюдениях и включала поражение больших половых губ в 13 (36,1 %), малых половых губ в 10 (27,8 %), и тех и других в 6 (16,7 %), клитора в 7 (19,4 %) случаях. Распределение гистологических форм было довольно разнообразное: узловая — 11 (27,5 %) наблюдений, поверхностно распространяющаяся — 6 (15 %), меланома типа злокачественного лентиги — 2 (5 %); 21 (52,5 %) — без установленного гистологического подтипа. Толщина опухоли по Бреслоу была определена в 34 (85 %) случаях: < 1 мм — у 7 (20,6 %), 1,01–2,0 — у 1 (2,9 %), 2,01–4 — у 6 (17,6 %), > 4 мм — у 20 (58,9 %) пациенток. Уровень инвазии меланомы по Кларку установлен в 18 (45 %) случаях: I — у 1, II — у 3, III — у 5, IV — у 7, V — у 2 больных. Данные об объемах хирургического лечения, адъювантной терапии и выживаемости не анализировались [23].

В работе А. Albert и соавт. (2020) отмечено, что лечение пациенток с меланомой вульвы в непрофильных центрах связано с ухудшением выживаемости. Как и в случае с другими редкими опухолями, опыт специалистов играет важную роль в лечении этого заболевания. [4].

Лечение

В настоящее время отсутствуют конкретные рекомендации по лечению больных вульвовагинальной меланомой, что, в свою очередь, может повышать его неоднородность [7, 9]. И учитывая редкость этого заболевания, решения относительно терапии часто принимаются на основе данных о кожных меланомах других локализаций [4].

Хирургическое лечение

Методом выбора при лечении локализованной меланомы вульвы является хирургическое иссечение опухоли в сочетании с биопсией сторожевых лимфатических узлов или лимфаденэктомией [1, 2, 3, 6, 9]. В работе А. Albert и соавт. (2020) выявлено преимущество в выживаемости у тех пациентов, которым была проведена операция на первичном очаге, что согласуется с другими исследованиями, в которых операция считается основным методом лечения меланомы вульвы [4]. Пациентки, которым проведено хирургическое лечение, имели значительно более высокую общую выживаемость, в отличие от больных, которые получали только лекарственную терапию [24].

В течение последних лет отмечается четкая тенденция к уменьшению объемов хирургических вмешательств при меланоме вульвы при сохранении необходимой радикальности [18]. Ранее для лечения меланомы женских половых органов предлагались обширные циторедуктивные операции независимо от толщины опухоли, уровня инвазии, размера и локализации [12, 19]. В настоящее время хирургическое лечение меланомы вульвы строго определяется размером, локализацией и толщиной опухоли. В зависимости от этих параметров может быть выполнено широкое иссечение опухоли в пределах здоровой ткани, тотальная вульвэктомия или вагинэктомия, гистерэктомия с вагинэктомией и вульвэктомией, или экзентерация таза. Оптимальным хирургическим лечением считается широкое иссечение опухоли в пределах здоровой ткани [19]. По результатам исследования SEER-18, расширение объема хирургического лечения не приводит к улучшению общей выживаемости [10].

G. Falcicchio и соавт. (2022) подчеркивают, что при вульвэктомии наблюдаются аналогич-

ные показатели выживаемости, как и при широким местном иссечении опухоли [3]. В исследовании GOG-73 показано, что первичное удаление вульвы не имело преимуществ по сравнению с локальным иссечением и исследованием краев резекции, но в то же время было связано с повышенным риском осложнений [9]. Такие операции часто приводили к развитию инфекций, нагноениям раны и нарушениям половой функции.

Таким образом, широкое иссечение опухоли вульвы является предпочтительным хирургическим методом лечения вульварной меланомы [6], однако на данный момент нет единого мнения относительно безопасных отступов для достижения отрицательных краев резекции [3]. Общепринятыми отступами для уже установленной стадии меланомы кожи и слизистых оболочек являются: 0,5 см — для меланомы *in situ*; 1,0 см — при толщине опухоли по Бреслоу ≤ 2 мм; 2,0 см — при толщине опухоли > 2 мм [21]. G. Falcicchio и соавт. (2022) при меланоме вульвы рекомендуют оптимальную глубину не менее 1 см через подкожную клетчатку или до достижения подлежащей мышечной фасции [3].

М. Hashim и соавт. (2022) отмечают, что широкое иссечение с отступом 1 см рекомендуется при толщине опухоли менее 1 мм, в то время как при толстой меланоме необходимо отступать до 2 см для достижения отрицательного края резекции с выполнением регионарной лимфаденэктомии. При этом трудность достижения R0 резекции связана с анатомическим расположением опухоли вблизи уретры или ануса, а также с тем, что большинство пациенток имеют местнораспространенное заболевание на момент хирургического лечения (толщина опухоли более 4 мм) [6]. К. В. Сафронова и соавт. (2020) также отмечают, что необходимо отступать на 1–2 см в зависимости от толщины меланомы по Бреслоу [19].

Поскольку меланома обычно поражает клитор и малые половые губы, рецидивы часто возникают в области зоны резекции влагалища и уретры. М. Sánchez-Prieto и соавт. (2021) отмечают, что при необходимости возможно выполнить резекцию дистальной части уретры для повышения вероятности достижения отрицательного края резекции [18].

Биопсия сторожевых лимфатических узлов

Состояние лимфатических узлов при меланоме вульвы — важный прогностический фактор, а наличие метастазов в ЛУ является предвестником отдаленного рецидива заболевания [6].

Концепция изучения регионарных лимфатических узлов у пациенток с меланомой в последние годы претерпела существенные изменения. При отсутствии признаков метастатического поражения предпочтение отдают биопсии сторожевых лимфоузлов, лимфаденэктомию в полном объеме не выполняют [25].

В настоящее время нет крупных работ, изучающих состояние лимфатических узлов при меланоме вульвы, однако, данные из основополагающих работ по кожной меланоме могут быть экстраполированы на данную когорту пациенток.

Впервые БСЛУ при меланоме кожи была предложена D. L. Morton и соавт. в 1990 году. Основной концепцией авторов было определение той группы пациенток, у которых имелось поражение регионарных лимфатических узлов для последующего выполнения лимфаденэктомии [26].

В настоящее время биопсия сторожевых лимфатических узлов обладает высокой чувствительностью и специфичностью относительно выявления их метастатического поражения [9]. БСЛУ должна проводиться всем женщинам с меланомой вульвы и клинически не пораженными лимфоузлами, если толщина опухоли по Бреслоу более 0,8 мм или менее 0,8 мм при наличии изъязвления [21, 27]. При толщине опухоли менее 0,8 мм по Бреслоу можно оценивать такой предикторный фактор, как митотический индекс, на основании которого решается вопрос о выполнении БСЛУ [2].

При локализации опухоли в латеральной части вульвы обычно достаточно односторонней биопсии сторожевых лимфатических узлов, в то время как при первичных опухолях, расположенных в пределах 2 см от срединной линии вульвы или пересекающих ее, требуется двустороннее исследование регионарного лимфатического коллектора [3, 9]. Было показано, что центральное расположение меланомы вульвы, как правило, вовлекает лимфоваскулярное простран-

ство центральных отделов вульвы и позволяет предположить наличие метастазов в лимфатических узлах у данной группы пациенток с обеих сторон [4].

В качестве способов визуализации сторожевых лимфатических узлов (СЛУ) могут быть использованы синие красители (метиленовый синий, изосульфам синий), индоцианин зеленый с последующей флуоресцентной диагностикой или радионуклидные метки с оценкой их накопления в регионарных лимфатических коллекторах с помощью лимфосцинтиграфического исследования или ОФЭКТ/КТ. Данные методики обладают схожей частотой обнаружения СЛУ. Однако в ряде исследований показано, что использование индоцианина зеленого в определённых ситуациях превосходит по эффективности радиофармпрепараты и синий краситель [3, 9]. При оценке сторожевых лимфатических узлов у пациенток раком вульвы выявлено, что использование радиоколлоидов в сочетании с синим красителем приводит к частоте их обнаружения, равной около 97 %, что может быть перенесено на группу пациенток с меланомой вульвы [28].

В настоящее время растёт интерес к гибридным маркерам, которые представляют собой комбинацию индоцианина зеленого и ^{99m}Tc -наноколлоида. В немногочисленных исследованиях гибридная методика показала чувствительность относительно обнаружения сторожевых ЛУ, равную 100 %, что делает ее актуальной для последующего изучения [18].

Лимфаденэктомия

На первых этапах в качестве оптимального метода лечения пациентов с меланомой предлагалось полное удаление регионарных лимфатических узлов после хирургического иссечения первичного очага. Изучению роли лимфаденэктомии при меланоме кожи было посвящено три крупных рандомизированных контролируемых исследования [25].

В исследовании MSLT-I J. H. Howard и соавт. (2012) проанализировали около 2000 пациентов с кожной меланомой, которые были разделены на две группы. Первой группе выполнялось широкое иссечение опухоли с БСЛУ, при наличии метастазов в которых проводилась завершающая полная лимфаденэктомия. Второй группе

выполнялось хирургическое иссечение опухоли с последующим динамическим наблюдением за регионарными лимфатическими узлами и отсроченной лимфаденэктомией при наличии клинических данных метастазирования в них. Результатом стало то, что различия в 10-летней выживаемости в группе БСЛУ для общей популяции пациентов не были статистически значимыми, однако улучшение локального контроля и снижение частоты рецидивов при раннем лечении больных с метастазами в лимфоузлах, обнаруженных с помощью БСЛУ при меланоме средней толщины, может значительно улучшить выживаемость этой группы пациентов [29, 30].

Последующие работы проводились, чтобы ответить на вопрос, улучшает ли лимфаденэктомия выживаемость пациентов при наличии метастазов в сторожевых лимфатических узлах. В исследовании DeCOG-SLT приняли участие 5547 пациентов, у которых определяли статус СЛУ. Было обнаружено, что 1269 (23 %) пациентов имели микрометастазы (размером 1 мм и меньше) в СЛУ, 483 из них были рандомизированы в группы лимфаденэктомии ($n = 242$) или наблюдения ($n = 241$) (ультразвукового исследования лимфатических узлов каждые три месяца). Было показано, что между группами не было существенных различий в трехлетней выживаемости без прогрессирования, общей и безрецидивной выживаемости, а также частоте регионарных рецидивов. Выводом стало то, что проведение лимфаденэктомии пациентам с микрометастазами в СЛУ нецелесообразно, но может быть рассмотрено при наличии метастазов более 1 мм в диаметре [31].

В 2022 году опубликовано исследование MSLT-II, в котором продолжилось изучение этого сложного вопроса. J. W. Jakub и соавт. проанализировали 1939 пациентов с меланомой, у которых выявлено метастатическое поражение СЛУ. Далее пациенты были рандомизированы на группу, в которой проводилась лимфаденэктомия сразу, и группу наблюдения с использованием ультразвукового исследования, в которой удаление лимфатических узлов проводилось при появлении клинических признаков их поражения. Было показано, что отсроченная лимфаденэктомия во второй группе не имеет значимых различий в выживаемости по сравнению с лимфаденэктомией, выполненной после выявления

метастазов в СЛУ. Наряду с этим было отмечено, что частота лимфедемы у пациентов в первой группе выше (24 % против 6 %), что существенно ухудшало качество их жизни.

Многолетние поиски оптимального решения относительно тактики ведения пациентов с метастазами в СЛУ при меланоме позволяют сделать вывод, что ЛАЭ улучшает локальный контроль и снижает частоту рецидивов. Она также предоставляет дополнительную информацию о стадии заболевания для определения тактики назначения адъювантной терапии, но при этом увеличивает частоту осложнений. Лимфаденэктомию в данной группе пациентов стоит рассматривать у когорты с низкой комплаентностью к динамическому наблюдению [25].

Возвращаясь к вопросу ЛАЭ при меланоме вульвы, в настоящее время плановое удаление лимфатических узлов следует рассматривать только у женщин с клинически выявленными метастазами в пахово-бедренных лимфатических узлах [3, 9]. Наличие метастазов в паховых лимфатических узлах связано с более высоким риском рецидива заболевания и снижением выживаемости, однако окончательные выводы относительно выбора между БСЛУ и ЛАЭ в данной группе пациенток до настоящего времени не сделаны [4].

В ряде работ было показано, что при наличии клинически значимых метастазов в регионарных лимфатических узлах показана двусторонняя пахово-бедренная лимфаденэктомия в сочетании с местным иссечением после исключения отдаленных проявлений заболевания [3, 9]. Во многих исследованиях также отмечается улучшение выживаемости пациентов, перенесших локальное иссечение и регионарную ЛАЭ [3].

В дополнение к работам по меланоме кожи A. Gadducci и соавт. в 2018 г. предложили алгоритм лечения меланом женских половых органов. При стадии IA–II по классификации AJCC (толщина опухоли 1–4 мм, без метастазов в ЛУ) рекомендовано широкое иссечение первичной опухоли в пределах здоровых тканей в сочетании с двусторонней БСЛУ. При наличии метастазов меланомы в СЛУ с одной или обеих сторон лечение проводится как при III стадии заболевания (опухоль любой толщины с метастазами в ЛУ, без отдаленных метастазов), при которой рекомендуется пахово-бедренная ЛАЭ. При наличии риска

поражения регионарных ЛУ клинически или инструментально выполняется биопсия и далее при гистологическом подтверждении — пахово-бедренная ЛАЭ. Некоторые авторы предлагают хирургическое лечение пациенток IV стадий заболевания при возможности иссечения метастатических очагов [32].

А. Collarino и соавт. (2023) провели ретроспективное исследование, в которое были включены 18 пациенток с меланомой вульвы. Критериями включения стали толщина опухоли по Бреслоу 1–4 мм, а также cN0 по результатам клинического и инструментального обследований. Предоперационное картирование лимфатической системы проводилось с помощью ^{99m}Tc -наноколлоида и последующим выполнением ОФЭКТ/КТ. У 13 пациенток (72,2 %) метастазы в СЛУ обнаружены не были, и у трех из них была проведена лимфаденэктомия, при этом метастатическое поражение лимфоузлов не выявлено. Так, было показано, что отсутствие метастазов в СЛУ связано с низким риском рецидива заболевания в паховой области и хорошей выживаемостью, а также отсутствием лимфедемы в послеоперационном периоде [8].

В настоящее время сложно определить точные критерии для БСЛУ и лимфаденэктомии у пациенток с меланомой вульвы. Существуют многочисленные данные по лечению пациентов кожными меланомами, которые можно интерпретировать для случаев поражения кожной части вульвы. Однако биология опухолей слизистой части вульвы во многом может отличаться, что способно повлиять на результаты лечения и требует дальнейшего изучения.

Лекарственное лечение

Лекарственное лечение при меланоме вульвы в первую очередь показано при наличии распространенного опухолевого процесса у пациенток. В настоящее время данные литературы относительно адъювантной и неоадъювантной терапии первичной меланомы вульвы ограничены [3].

Химиотерапия

Ранее химиотерапия была единственным вариантом лекарственного лечения меланомы вульвы, что способствовало ее широкому применению. С течением времени было показано, что данная опция имеет довольно ограниченную эффективность при лечении меланом, но

тем не менее до сих пор является одним из вариантов терапии пациенток.

Было показано, что адъювантная терапия темозоломидом в сочетании с цисплатином или высокодозная терапия на основе интерферона улучшает выживаемость пациенток с меланомой слизистых оболочек после хирургического лечения. А использование неоадъювантной химиотерапии с применением карбоплатина, паклитаксела и бевацизумаба уменьшает размер опухоли на 50–60 % после двух циклов и делает возможным хирургическое вмешательство. Авторы также отмечают, что применение полихимиотерапии на основе цисплатина, винбластина, дакарбазина и интерферона имеет место при распространенном заболевании [3].

С. Wohlmuth и соавт. (2021), напротив, выявили, что режимы полихимиотерапии не связаны с улучшением выживаемости по сравнению с монохимиотерапией, а интерферон-альфа и интерлейкин-2 улучшают выживаемость без прогрессирования, но не общую выживаемость [9].

В ходе исследования II фазы, в котором приняли участие 21 женщина с меланомой вульвы II–III стадии, отобранные пациентки для дальнейшего лечения и случайным образом распределены в две группы: первая получала высокодозный интерферон-альфа, а вторая — темозоломид в сочетании с цисплатином после операции. Результаты исследования показали, что во втором случае эффективность и безопасность терапии была выше [33].

М. Hashim и соавт. (2022) подчеркивают, что при комбинированной химиотерапии с использованием цисплатина, винбластина, дакарбазина, темозоломида, тамоксифена, интерлейкина-2 и интерферона-альфа медиана выживаемости составляет 10 месяцев, при этом у 36 % пациентов с прогрессирующей меланомой вульвы наблюдается частичный ответ [6].

Таргетная и иммунотерапия

В настоящее время не существует четкого алгоритма лечения рецидивов и метастатического заболевания [3, 4]. Однако по мере открытия биологических особенностей при меланоме, использование таргетной терапии, основанной на молекулярном профиле заболевания, активно набирает обороты в качестве опции для лечения меланомы вульвы [3, 7].

Ингибиторы иммунных контрольных точек значительно изменили подход к лечению пациентов, обеспечивая как длительную регрессию опухолей, так и стабилизацию заболевания [1]. В исследовании А. Albert и соавт. (2020) отмечают, что при использовании иммунотерапии у пациентов с метастатической меланомой вульвы имеется тенденция к улучшению выживаемости [4]. Показано, что опухоли в области слизистых оболочек менее чувствительны к ниволумабу и пембролизумабу по сравнению с кожными меланомами, включая кожную часть вульвы [1].

С. Wohlmuth и соавт. (2021) сообщают, что у пациентов с меланомой медикаментозное лечение с применением ингибиторов CTLA-4, PD-1, BRAF и MEK, таких как ниволумаб и ипилимумаб, улучшает общую выживаемость. В настоящее время эти препараты считаются терапией первой линии у пациентов с заболеванием III стадии [9].

В крупных исследованиях по изучению меланомы кожи EORTC 18071, CheckMate-238 и Keynote-054 продемонстрировано улучшение выживаемости после хирургического лечения меланомы III стадии на фоне терапии ингибиторами контрольных точек в качестве адъювантной терапии вне зависимости от уровня экспрессии PD-L1. Ипилимумаб, ниволумаб и пембролизумаб одобрены для адъювантного лечения, что подчеркивает важность правильного и достоверного стадирования заболевания [2, 34, 35].

В исследование CheckMate-067 были включены пациенты с меланомой кожи и слизистых оболочек. В результате анализа данных показано, что использование ниволумаба в комбинации с ипилимумабом или ниволумаба в монорежиме в первой линии терапии у пациентов с прогрессирующей меланомой, независимо от статуса мутации гена *BRAF*, улучшает результаты выживаемости по сравнению с монотерапией ипилимумабом [36].

Применение ипилимумаба и ниволумаба при оценке пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом неоперабельной меланомы слизистых оболочек III или IV стадии показало частоту объективных ответов при монотерапии ипилимумабом 8,3 % (1,8–22,5 %), при монотерапии ниволумабом — 23,3 % (14,8–33,6 %), а при их комбинированном использовании —

37,1 % (21,5–55,1 %). В анализ были включены все случаи меланомы слизистых оболочек без разделения по локализации заболевания [37].

В ходе анализа данных, собранных за период с 2004 по 2015 гг. и содержащих информацию о 1917 случаях меланомы вульвы, было установлено, что пятилетняя выживаемость при локализованной, местнораспространенной и диссеминированной формах заболевания составила 55,8, 22,2 и 5,1 % соответственно. У пациенток с метастатическим процессом, получавших иммунотерапию, отмечена тенденция к улучшению выживаемости по сравнению с теми, кто ее не получал, хотя это различие не было статистически значимым [4]. Кроме того, экспрессия PD-L1 может играть прогностическую роль, поскольку низкая экспрессия PD-L1 показала лучшую общую выживаемость в одном из исследований [38].

А. Kirsch и соавт. (2007) сообщают, что торипалимаб, являясь селективным рекомбинантным гуманизированным моноклональным антителом против PD-1, предотвращает связывание PD-1 с лигандами программируемой смерти 1 и 2. В 2018 году данный препарат был одобрен в Китае для лечения неоперабельной или метастатической меланомы кожи, которая не поддавалась предыдущей системной терапии [1]. Данная опция в настоящее время рассматривается как многообещающая для лечения пациентов с меланомой кожи и в дальнейшем может быть рассмотрена для опухолей вульвы.

Ввиду того, что мутации гена *KIT* часто встречаются при меланоме вульвы, ингибиторы тирозинкиназы могут быть рассмотрены в качестве терапии при рецидиве заболевания [1, 9]. Поскольку мутации гена *BRAF* встречаются относительно редко, было отмечено, что таргетная терапия комбинацией ингибиторов *BRAF* и *MEK* играет менее важную роль [9].

Необходимо отметить, что данные по использованию ингибиторов *KIT* и *BRAF*, анти-CTLA и анти-PD-1/PD-L1 при лечении рецидивов заболевания требуют дальнейшего изучения [3]. Перспективы могут открыться благодаря более глубокому пониманию молекулярных и биологических механизмов меланомы, включая экспрессию микроРНК, сплайсинг и иммунотип, чтобы понять другие патогенетические факторы и разработать новые методы лечения [7].

Лучевая терапия

Данные о применении лучевой терапии при меланоме вульвы еще более ограничены. В исследовании М. Sánchez-Prieto и соавт. (2021) показано, что неоадьювантная лучевая терапия может применяться для уменьшения объема опухоли, расположенной в непосредственной близости от таких структур, таких как уретра или анус [18]. Также предоперационное лечение может обеспечить более консервативное хирургическое вмешательство [12].

Лучевая терапия в качестве адьювантного режима рассматривается для улучшения локального контроля при положительных краях резекции, после удаления пораженных лимфатических узлов или в качестве паллиативной терапии при метастазах [12, 18].

Заключение

Меланома вульвы является редким и высокозлокачественным заболеванием. В настоящее время многие вопросы, касающиеся диагностики и лечения данного заболевания, требуют дальнейшего изучения.

Хирургическое лечение при начальных стадиях опухолевого процесса является основным и наиболее эффективным методом. Необходима стандартизация хирургических подходов, включая более четкое определение показаний к лимфаденэктомии и БСЛУ.

Лечение более распространенных процессов, как правило, сопряжено с выявлением молекулярно-биологических особенностей опухолей вульвы. Более тщательное изучение мутаций в основных сигнальных путях и выявление экспрессии PD-L1 в опухолевых клетках становится толчком для разработки и внедрения новых лекарственных опций для улучшения показателей выживаемости, что требует более обширных клинических исследований для оценки безопасности и эффективности данной терапии.

Из всего вышесказанного становится очевидным, что вопрос меланомы вульвы довольно сложен и для лучшего его понимания необходимо дальнейшее тщательное изучение, а также разделение когорты пациенток с поражением кожной и слизистой частей вульвы для понимания особенностей течения опухолевого процесса.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ:

1. Kirsch A. Successful Treatment of Metastatic Malignant Melanoma with // J. Altern. Complement. Med. 2007. Vol. 13, № 4. P. 443–445.
2. Ганцев Ш. Х., Меньшиков К. В. Меланома вульвы. Обзор литературы // Поволжский онкологический вестник. — 2020. — Т. 1. 11. — №3 (43). — С. 25–31.
3. Falcicchio G., Vinci L., Cicinelli E., et al. Vulvar Malignant Melanoma: A Narrative Review // Cancers (Basel). 2022. Vol. 14, № 21. P. 1–11.
4. Albert A., Lee A., Albright R., Vijayakumar S. Vulvar melanoma: An analysis of prognostic factors and treatment patterns // J. Gynecol. Oncol. 2020. Vol. 31, № 5. P. 1–11.
5. 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 // Cancer. 1998. Vol. 83, № 8. P. 1664–1678.
6. Hashim M., Yayanto N. H., Muda Abdullah B. Z., et al. Vulvar malignant melanoma: A case report and review of its management // Dermatology Reports. 2022. Vol. 14, № 4. P. 195–198.
7. Englert-Golon M., Budny B., Lewandowska M., et al. Progressing Vulvar Melanoma Caused by Instability in cKIT Juxtamembrane Domain: A Case Report and Review of Literature // Curr. Oncol. 2022. Vol. 29, № 5. P. 3130–3137.
8. Collarino A., Fuoco V., Garganese G., et al. Lymphatic mapping and sentinel node biopsy in vulvar melanoma: the first multicenter study and systematic review // Gynecol. Oncol. 2023. Vol. 170. P. 153–159.
9. Wohlmuth C., Wohlmuth-Wieser I. Vulvar Melanoma: Molecular Characteristics, Diagnosis, Surgical Management, and Medical Treatment // Am. J. Clin. Dermatol. Springer International Publishing, 2021. Vol. 22, № 5. P. 639–651.
10. Wohlmuth C., Wohlmuth-Wieser I., May T., et al. Malignant Melanoma of the Vulva and Vagina: A US Population-Based Study of 1863 Patients // Am. J. Clin. Dermatol. Springer International Publishing, 2020. Vol. 21, № 2. P. 285–295.
11. Weinberg D., Gomez-Martinez R. A. Vulvar Cancer // Obstet. Gynecol. Clin. North Am. Elsevier Inc, 2019. Vol. 46, № 1. P. 125–135.
12. Shrestha R., Devkota K., Thapa B. D., et al. Multimodality treatment of a primary vulvar melanoma in a low resource setting: A case report // Gynecol. Oncol. Reports. Elsevier Inc., 2023. Vol. 47, № March. P. 101206.
13. Pleunis N., Schuurman M. S., Van Rossum M. M., et al. Rare vulvar malignancies; incidence, treatment and survival in the Netherlands // Gynecol. Oncol. Elsevier Inc., 2016. Vol. 142, № 3. P. 440–445.

14. Heinzelmann-Schwarz V. A., Nixdorf S., Valadan M., et al. A clinicopathological review of 33 patients with vulvar melanoma identifies c-KIT as a prognostic marker // *Int. J. Mol. Med.* 2014. Vol. 33, № 4. P. 784–794.
15. Shi K., Zhang B., Kong B. Y., et al. Distinct genomic features in a retrospective cohort of mucosal, acral, and vulvovaginal melanomas // *J. Am. Acad. Dermatol. American Academy of Dermatology, Inc.*, 2023. Vol. 88, № 5. P. 1051–1059.
16. Ragnarsson-Olding B., Johansson H., Rutqvist L. E., Ringborg U. Malignant melanoma of the vulva and vagina. Trends in incidence, age distribution, and long-term survival among 245 consecutive cases in Sweden 1960–1984 // *Cancer.* 1993. Vol. 71, № 5. P. 1893–1897.
17. Ottaviano M., Giunta E. F., Marandino L., et al. Anorectal and Genital Mucosal Melanoma: Diagnostic Challenges, Current Knowledge and Therapeutic Opportunities of Rare Melanomas // *Biomedicines.* 2022. Vol. 10, № 1. P. 1–21.
18. Sánchez-Prieto M., Fargas F., Tresserra F., et al. Surgical Management of Vulvar Melanoma: A Case Series // *Case Rep. Oncol.* 2021. Vol. 14, № 2. P. 1144–1151.
19. Сафронова К. В., Артемьева А. С., Козлова Е. Н., [и др.]. Редкие злокачественные опухоли вульвы: саркомы, меланома, болезнь Педжета. *Акушерство и гинекология.* 2020; 1(Прил.):121–130. <https://dx.doi.org/10.18565/aig.2020.1suppl.121-130>.
20. Allbritton J. I. Vulvar Neoplasms, Benign and Malignant // *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.* 2017. Vol. 44, № 3. P. 339–352.
21. Министерство здравоохранения Российской Федерации. Клинические рекомендации. Меланома кожи и слизистых оболочек // 2023.
22. Строяковский Д. Л., Абдулова Н. Х., Демидов Л. В., [и др.]. Меланома кожи. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. Злокачественные опухоли 2024;14(3s2):300–329.
23. Коржевская Е. В., Кузнецов В. В., Засна О. А., Паяниди Ю. Г. Анализ клинико-морфологических параметров у больных с меланомой вульвы // *Опухоли женской репродуктивной системы.* — 2011. — №2. — С. 45–49.
24. Leita M. M. Jr., Cheng X., Hamilton A. L., et al. Gynecologic cancer interGroup (GCIG) consensus review for vulvovaginal melanomas // *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2014. Vol. 24, № 9. P. S117–S122.
25. Bello D. M., Faries M. B. The Landmark Series: MSLT-1, MSLT-2 and DeCOG (Management of Lymph Nodes) // *Ann. Surg. Oncol.* Springer International Publishing, 2020. Vol. 27, № 1. P. 15–21.
26. Morton D. L., Wen D. R., Wong J. H., et al. Technical Details of Intraoperative Lymphatic Mapping for Early Stage Melanoma // *Arch. Surg.* 1992. Vol. 127, № 4. P. 392–399.
27. Шевчук А. С., Крылов А. С., Князев Р. И., [и др.] Биопсия сторожевых лимфатических узлов при онкогинекологических заболеваниях с применением лимфотропного радиофармпрепарата «Тс-нанотоп» // *ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России*, 2024. — 67 с.
28. Broach V., Abu-Rustum N. R., Sonoda Y., et al. Evolution and outcomes of sentinel lymph node mapping in vulvar cancer // *Int. J. Gynecol. Cancer.* 2020. Vol. 30, № 3. P. 383–386.
29. Howard J. H., Thompson J. F., Mozzillo N., et al. Metastasectomy for distant metastatic melanoma: Analysis of data from the first multicenter selective lymphadenectomy trial (MSLT-I) // *Ann. Surg. Oncol.* 2012. Vol. 19, № 8. P. 2547–2555.
30. Morton D. L., Thompson J. F., Cochran A. J., et al. Final Trial Report of Sentinel-Node Biopsy versus Nodal Observation in Melanoma // *N. Engl. J. Med.* 2014. Vol. 370, № 7. P. 599–609.
31. Leiter U., Stadler R., Mauch C., et al. Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial // *Lancet Oncol.* 2016. Vol. 17, № 6. P. 757–767.
32. Gadducci A., Carinelli S., Guerrieri M. E., Aletti G. D. Melanoma of the lower genital tract: Prognostic factors and treatment modalities // *Gynecol. Oncol.* Elsevier Inc., 2018. Vol. 150, № 1. P. 180–189.
33. Lian B., Si L., Cui C., et al. Phase II randomized trial comparing high-dose IFN- α 2b with temozolomide plus cisplatin as systemic adjuvant therapy for resected mucosal melanoma // *Clin. Cancer Res.* 2013. Vol. 19, № 16. P. 4488–4498.
34. Ascierto P. A., Del Vecchio M., Mandalá M., et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB–C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial // *Lancet Oncol.* 2020. Vol. 21, № 11. P. 1465–1477.
35. Eggermont A. M. M., Blank C. U., Mandala M., et al. Longer follow-up confirms recurrence-free survival benefit of adjuvant pembrolizumab in high-risk stage III melanoma: Updated results from the EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054 trial // *J. Clin. Oncol.* 2020. Vol. 38, № 33. P. 3925–3936.
36. Hodi F. S., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial // *Lancet Oncol.* Elsevier Ltd, 2018. Vol. 19, № 11. P. 1480–1492.

37. D'Angelo S. P., Larkin J., Sosman J. A., et al. Efficacy and Safety of Nivolumab Alone or in Combination With Ipilimumab in Patients With Mucosal Melanoma: A Pooled Analysis. *J Clin Oncol.* 2017 Jan 10;35(2):226–235. doi: 10.1200/JCO.2016.67.9258. Epub 2016 Nov 7. PMID: 28056206; PMCID: PMC5559888.

38. Chłopik A., Selim M. A., Peng Y., et al. Prognostic role of tumoral PDL1 expression and peritumoral FoxP3+ lymphocytes in vulvar melanomas // *Hum. Pathol.* 2018. Vol. 73. P. 176–183.

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Шевчук Алексей Сергеевич, кандидат медицинских наук, заведующий онкологическим отделением хирургических методов лечения № 8 (онкогинекология) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., д. 24, доцент кафедры онкологии и лучевой терапии ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1, e-mail: oncogyn@live.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9259-4525>, eLibrary SPIN-code: 9125–1811

Shevchuk Aleksei S., PhD., head of Gynecologic oncology department of Federal State Budgetary Institution «N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye sh., 24, Associate Professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy of Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education “N. I. Pirogov Russian National Research Medical University” of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation, 117997, Moscow, Ostrovityanov street, 1, e-mail: oncogyn@live.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-9259-4525>, eLibrary SPIN-code: 9125–1811

Бабаян Джульетта Робертовна, ординатор, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, 115418, Москва, Каширское шоссе, д. 24, e-mail: julietpochta@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3735-6871>

Babayan Julietta R., resident, «N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Healthcare of Russian Federation, 115418, Moscow, Kashirskoye sh., 24, e-mail: julietpochta@gmail.com, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3735-6871>

Князев Ростислав Игоревич, кандидат медицинских наук, научный сотрудник отделения онкогинекологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., д. 24; доцент кафедры онкологии и паллиативной медицины им. А. И. Савицкого ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, 125993, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1, e-mail: sluwba@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6341-0897>, SPIN-код: 2512–6000, AuthorID: 928479

Knyazev Rostislav I., Candidate of Medical Sciences, Researcher at the Department of Oncogynecology of the N. N. Blokhin National Research Medical Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, 24 Kashirskoye sh.; Associate Professor of the Department of Oncology and Palliative Medicine named after A. I. Savitsky, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation, 125993, Moscow, Barrikadnaya str., 2/1, e-mail: sluwba@mail.ru, ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6341-0897>, SPIN-код: 2512–6000, AuthorID: 928479

Самойленко Игорь Вячеславович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отделения онкодерматологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина». e-mail: i.samoilenko@ronc.ru; ORCID ID: 0000–0001–7150–5071

Samoylenko Igor V., Candidate of Medical Sciences, Senior Researcher at the Department of Oncodermatology of the N. N. Blokhin National Research Medical Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, 24 Kashirskoye sh., e-mail: i.samoilenko@ronc.ru; ORCID ID: 0000–0001–7150–5071

Жордания Кирилл Иосифович, доктор медицинских наук, профессор, ведущий научный сотрудник хирургического отделения № 8 (онкогинекологии) ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Каширское ш., д. 24, e-mail: kiazoz2@yandex.ru

Zhordania Kirill I., M. D., Ph. D. in Medical Sciences, Prof., Department of Gynecologic oncology of Federal State Budgetary Institution «N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 115478, Moscow, Kashirskoye sh., 24, e-mail: kiazoz2@yandex.ru