

© Ш.Х. Ганцев, К.В. Меньшиков, 2020

УДК 618.16-006.81

### МЕЛАНОМА ВУЛЬВЫ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Ш.Х. Ганцев<sup>2</sup>, К.В. Меньшиков<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РБ, г. Уфа

<sup>2</sup>ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Уфа

### VULVAR MELANOMA. LITERATURE REVIEW

Sh.Kh. Gantsev<sup>2</sup>, K.V. Menshikov<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Republican Clinical Oncological Dispensary, Ufa

<sup>2</sup>Bashkir State Medical University, Ufa

**Меньшиков Константин Викторович** — кандидат медицинских наук, доцент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет» МЗ РФ; врач-онколог отдела химиотерапии ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РБ

450054, г. Уфа, пр. Октября, д. 73/1, тел. +7-917-348-82-51, e-mail: kmenshikov80@bk.ru, ORCID ID: 0000-0003-3734-2779

**Menshikov Konstantin V.** — Ph.D. (medicine), Associate Professor of the Department of Oncology with courses on oncology and pathological anatomy of the Bashkir State Medical University; oncologist of the Department of Chemotherapy of the Republican Clinical Oncological Dispensary

73/1 Oktyabrya Ave., Ufa, Russian Federation, 450054, tel. +7-917-348-82-51, e-mail: kmenshikov80@bk.ru, ORCID ID: 0000-0003-3734-2779

**Реферат.** Меланома одна из самых злокачественных опухолей. Частая локализация меланомы — кожа, но слизистые других органов также могут быть поражены этой опухолью. В свою очередь злокачественные новообразования вульвы достаточно редко встречаются, на их долю приходится менее 1% злокачественных новообразований у женщин. Первичная меланома вульвы представляет собой важную подгруппу злокачественных новообразований с различиями в плане биологии. Молекулярно-генетические особенности меланомы вульвы отличаются по мутационным характеристикам от меланом слизистой оболочки и кожи. По мнению некоторых авторов, меланому вульвы следует рассматривать как отдельную нозологическую единицу. Это возможно позволит разработать подходы к ранней диагностике и адекватному лечению, что в свою очередь улучшит отдаленные результаты данной категории больных.

**Ключевые слова:** меланома вульвы, хирургическое лечение, вульвэктомия, пахово-бедренная лимфаденэктомия, сторожевой лимфатический узел.

**Abstract.** Melanoma is one of the most malignant tumors. A common localization of melanoma is the skin, but the mucous membranes of other organs can also be affected by this tumor. In turn, malignant neoplasms of the vulva are quite rare, they account for less than 1% of malignant neoplasms in women. Primary vulvar melanoma is an important subgroup of malignancies with differences in biology. Molecular-genetic characteristics of melanoma of the vulva differ in the mutational characteristics of melanoma of the mucous membranes and skin. According to some authors, vulvar melanoma should be considered as a separate nosological unit. This may allow us to develop approaches to early diagnosis and adequate treatment, which in turn will improve the long-term results of this category of patients.

**Key words:** vulvar melanoma, surgical treatment, vulvectomy, inguinal-femoral lymphadenectomy, sentinel lymph node.

#### Введение

Меланома одна из самых злокачественных опухолей человека. Наиболее частая локализация меланомы — кожа, но слизистые других органов также могут быть поражены этой опухолью. В свою очередь злокачественные новообразования вульвы достаточно редко встречаются, на их долю приходится менее 1% злокачественных

новообразований среди женщин. Первичная меланома вульвы представляет собой важную подгруппу злокачественных новообразований со значительными различиями в плане биологии. Молекулярно-генетические особенности меланомы вульвы отличаются по мутационным характеристикам от меланом слизистой оболочки и кожи. По мнению некоторых авторов, меланому

вульвы следует рассматривать как отдельную нозологическую единицу. Одно из самых крупных исследований, посвященных меланоме женских половых органов, проведено в США. Включено 1910 женщин с диагнозом инвазивной меланомы вульвы и влагалища. В исследовании проведен глубокий анализ клинического течения меланомы вульвы, ближайшие и отдаленные результаты лечения. В Российской Федерации крупные исследования, посвященные этой локализации, не описаны. По данным работ некоторых авторов описаны результаты лечения небольших групп пациентов с меланомой вульвы.

**Цель исследования** — обобщение данных об эпидемиологии меланомы вульвы, аспектах лечения данной патологии и оценка прогностических факторов.

#### **Материал и методы**

Поиск литературы производился в системах Scopus, Web of Science, MedLine, The Cochrane Library, EMBASE, Global Health, CyberLeninka, РИНЦ, включались публикации, характеризующие современные и исторические аспекты, отражающие состояние и возможности хирургического лечения меланомы вульвы, адьювантной терапии, 33 из которых были использованы для написания данного обзора.

Меланома одна из самых злокачественных опухолей у человека, развивающаяся из меланоцитов, пигментных клеток, продуцирующих меланин. Наиболее частая локализация меланомы — кожа, но слизистые других органов также могут быть поражены этой опухолью. Распространенность меланомы в Российской Федерации составляет 66,9 на 100 000 населения в 2019 году, тогда как данный показатель в 2009 году — 44,5. Всего в 2019 году выявлено 10 609 пациентов с диагнозом меланома, летальность составила 3,6%. Индекс накопления в 2019 году составил 9,3 [1].

В свою очередь злокачественные новообразования вульвы достаточно редко встречаются, на их долю приходится менее 1% злокачественных новообразований среди женщин. Они составляют 3-5% злокачественных новообразований женских половых путей и, по оценкам, составляет 1-2 случая на 100 000 женщин в

год [2]. Наиболее частым гистологическим типом является плоскоклеточная карцинома, составляющая более чем 90% случаев рака этого органа, за которой следует меланома (5-6%). Саркома, базально-клеточный рак и болезнь Педжета вульвы составляют менее 2% случаев [2, 3]. По локализации опухоли, наиболее часто поражаются большие половые губы (52%), за ними следуют малые половые губы (18%), клитор (10-15%) и бартолиновые железы (1-3%) [3, 4].

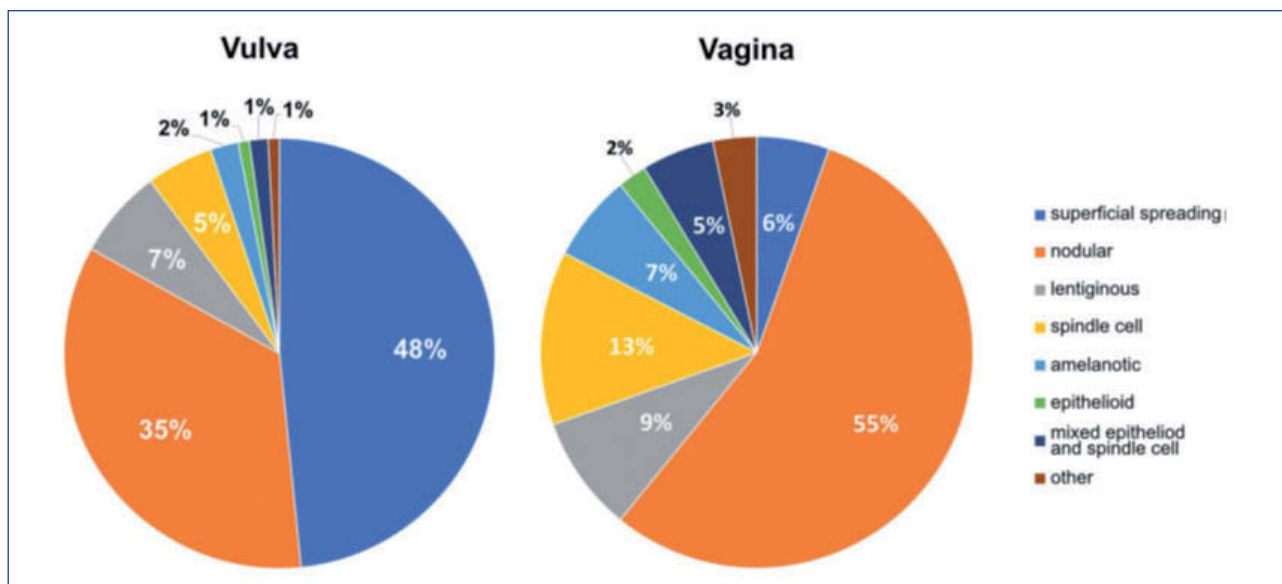
Несмотря на редкость, меланома вульвы является вторым наиболее распространенным гистологическим типом новообразований женских наружных половых органов, составляющим 7-10% всех злокачественных опухолей вульвы.

Первичная меланома вульвы представляет собой важную подгруппу злокачественных новообразований со значительными различиями в плане биологии и лечения по сравнению с более распространенной и хорошо описанной плоскоклеточной карциномой [5]. Существуют важные различия с точки зрения анатомических особенностей данной зоны и хирургического подхода по сравнению с другими локализациями меланомы [6-9].

Традиционно меланома вульвы рассматривалась как меланома слизистой оболочки, но в последнее время с учетом результатов, полученных при исследовании молекулярных особенностей этой опухоли, данный факт поставлен под сомнение. Молекулярно-генетические особенности меланомы вульвы отличаются по мутационным характеристикам от меланом слизистой оболочки и кожи. По мнению некоторых авторов, меланому вульвы следует рассматривать как отдельную нозологическую единицу [10-12].

По морфологической форме выделяют следующие виды опухоли: лентигинозные (27-57%), узловые (22-28%), неклассифицированные (12-16%) и поверхностно распространяющиеся (4-56%) [13].

Литературные данные по меланоме вульвы в настоящее время скудны, в отличие от плоскоклеточного рака данной локализации. На сегодняшний день опубликованы результаты только одного проспективного исследования, где проанализировано течение заболевания и результаты хирургического лечения 71 пациентки, перенесшей либо гемивульвэктомию, либо



**Рис. 1.** Гистологические типы меланомы женских половых органов [20]  
**Fig. 1.** Histological types of melanoma of the female genital organs [20]

вульвэктомии [14]. Результаты проведенного исследования демонстрируют, что прогноз и выживаемость при меланоме с поражением женских наружных половых органов значительно хуже по сравнению с меланомой кожи [15-19].

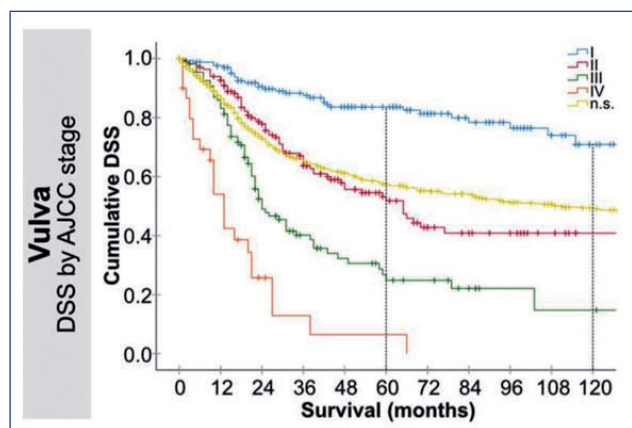
Одно из самых крупных исследований, посвященных меланоме женских половых органов, проведено в США. Включено 1910 женщин с диагнозом инвазивной меланомы вульвы и влагалища, исключались пациентки с меланомой *in situ*. В статистический анализ вошли следующие данные: возраст пациенток на момент постановки диагноза, год постановки диагноза, этническая принадлежность, стадия заболевания, локализация меланомы (большие и малые половые губы, клитор, задняя спайка), гистологическое заключение и объем первичной операции и лимфаденэктомии. Исследовались данные о выживаемости в зависимости от заболевания и времени от постановки диагноза до последнего наблюдения или смерти. Включенные в исследование пациентки составляли 1,0% всех злокачественных меланом у женщин, 5,3% всех злокачественных новообразований вульвы и 5,5% всех злокачественных новообразований влагалища. По стадиям пациентки распределились следующим образом: I стадия — 34,9%, II стадия — 34,4%, III стадия — 24,0%, IV стадия — 6,8%. Стадирование проводилось по AJCC 6 и 7 пересмотра. До-

статочно интересные сведения приведены по среднему размеру первичной опухоли, который составил  $31,1 \pm 44,1$  мм для меланомы вульвы. По толщине опухоли по Бреслоу 31,6% имели ультратонкие меланомы, определяемые как опухоль менее 1 мм, 30,8% имели толщину Бреслоу > 4 мм. По гистологическому типу распределение представлено на рисунке 1.

Медиана общей выживаемости составила 53 месяца (95% доверительный интервал); медиана выживаемости, обусловленной основным заболеванием, составила 99 месяцев (95% доверительный интервал) [20].

Таким образом, меланомы вульвы и влагалища представляют собой редкие злокачественные новообразования женских половых органов [18]. Современные данные и подходы к лечению основаны на небольших ретроспективных исследованиях и результатах по меланоме кожи [6, 15, 18]. В приведенном выше исследовании использовался реестр SEER-18, представляющий 27,8% населения США [21]. Более полного исследования, посвященного данной проблеме, в литературе не встречается.

К прогностическим факторам при меланоме вульвы относят следующие: гистологические типы, толщина опухоли по Бреслоу и наличие метастазов в регионарные лимфоузлы. В исследовании GOG-73, где проспективно наблюдалась

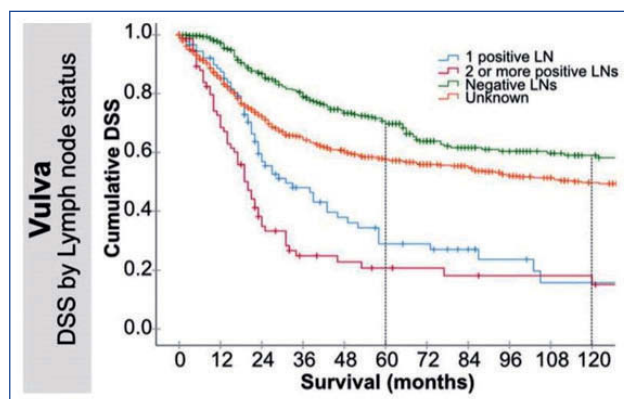


**Рис. 2.** Общая выживаемость в зависимости от стадии по AJCC по методу Kaplan — Meier [20]  
**Fig. 2.** Overall survival depending on the AJCC stage using the Kaplan — Meier method [20]

71 женщина с меланомой вульвы, система стадирования AJCC была основным предиктором прогноза [14]. Общая выживаемость пациенток в зависимости от стадии представлена на рисунке 2.

Однако в исследовании по реестру SEER-18 статус лимфатических узлов был наиболее важным независимым предиктором выживаемости по многомерной модели Сох [20]. Данные представлены на рисунке 3.

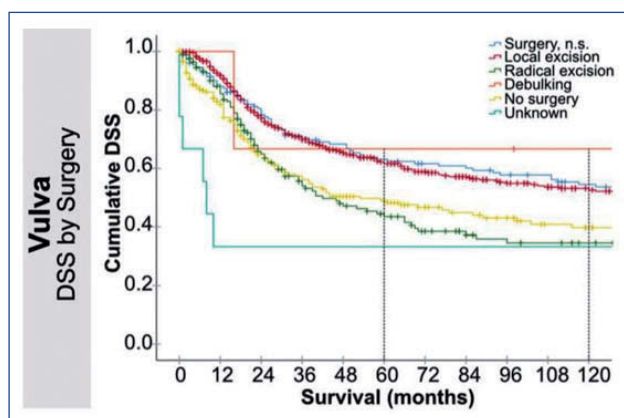
Хирургическое лечение основной метод для резектабельных случаев меланомы вульвы [6, 8, 9]. Обычно рекомендуется край резекции 0,5-1,0 см для меланомы in situ, 1 см для инвазивной меланомы с толщиной по Бреслоу  $\leq 1$  мм, 1-2 см для толщины Бреслоу 1,01-2 мм и 2 см для толщины Бреслоу  $\geq 2,01$  мм [6, 8, 9]. При локализации опухоли на коже туловища и конечностей это вполне осуществимо, в свою очередь при меланоме вульвы подобный объем хирургического лечения связан с дефицитом тканей для пластического компонента, функциональными расстройствами и половой дисфункцией. Стратегия хирургии меланомы в настоящее время имеет отчетливый тренд к экономным, органосохраняющим резекциям, хотя в прошлом предпринимались попытки сверхрадикальных операций, которые не привели к улучшению результатов [14-17]. По результатам исследования SEER-18, расширение объема хирургического лечения не привело к улучшению общей выживаемости. Данные представлены на рисунке 4 [20]. При толщине опухоли более 1 мм Бреслоу необходимо



**Рис. 3.** Общая выживаемость в зависимости от поражения лимфатических узлов по методу Kaplan — Meier [20]  
**Fig. 3.** Overall survival depending on lymph node involvement using the Kaplan — Meier method [20]

оценивать такие предиктивные факторы, как митотический индекс, и биопсия сторожевого узла должна проводиться пациенткам, имеющим этот фактор риска. Следовательно, радикальная вульвэктомия с двусторонней лимфаденэктомией становится сомнительным и устаревшим подходом к лечению.

В качестве адъювантной терапии в исследованиях EORTC 18071, Checkmate-238 и Keynote-054 продемонстрировано улучшение выживаемости после хирургического лечения меланомы III стадии на фоне терапии ингибиторами контрольных точек. Поэтому ипилимумаб, ниволумаб и пембролизумаб недавно были одобрены для



**Рис. 4.** Общая выживаемость в зависимости от объема хирургического лечения по методу Kaplan — Meier [20]  
**Fig. 4.** Overall survival depending on the volume of surgical treatment by using the Kaplan — Meier method [20]

адьювантного лечения [22-24]. Приведенные данные подчеркивают необходимость правильного и достоверного стадирования, проведение биопсии сторожевого лимфатического узла при толщине опухоли > 1 мм по Бреслоу. Выполнение лимфаденэктомий при наличии метастаза в сторожевом лимфоузле не улучшило отдаленных результатов. Эти данные получены в исследовании MSLT-II [25]. В исследовании MSLT-II включались меланомы слизистой оболочки и вульвовагинальной области, но результаты не были отдельно проанализированы [25]. Однако данные мета-анализа нескольких рандомизированных клинических исследований анти CTLA-4 терапии и анти PD-L1 продемонстрировали увеличение общей выживаемости, хотя и в меньшей степени в сравнении с меланомой кожи [26-29].

В Российской Федерации подобные исследования схожие по количеству пациентов не проводились. По данным публикуемых статистических отчетов меланома вульвы в отдельную локализацию не выделяется. В отчетах используются либо «С43» что соответствует «злокачественная меланома кожи», либо «С51» — «злокачественные новообразования вульвы» соответственно. Истинные показатели распространенности, заболеваемости меланомой вульвы оценить трудно.

По материалам РОНЦ им. Блохина Н.Н. в работе Е.В. Коржевской и соавт. проанализированы 40 случаев меланомы вульвы, пролеченные в период с января 1980 г. по декабрь 2010 г. Основная группа больных находилась в возрасте от 40 до 59 лет (22 пациентки). Были определены следующие гистологические подтипы меланомы вульвы: узловая — 11 (27,5%) наблюдений, поверхностно распространяющаяся — 6 (15%), меланома типа злокачественного лентиго — 2 (5%); в 21 (52,5%) случае гистологический подтип меланомы не установлен. Толщина опухоли по Бреслоу определена в 34 (85%) наблюдениях: < 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, адьювантной терапии и выживаемости не исследовались [30].

В работе К.В. Сафроновой и соавт. проведен анализ лечения меланомы женских половых

органов. За период с 1978 по 2019 гг. в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова зарегистрировано 22 случая меланом нижнего женского полового тракта, из них 9 — с меланомой вульвы. В группе меланом вульвы средний возраст пациенток был 56,7 лет (от 36 до 81 года). По стадиям пациентки распределились следующим образом: стадия IA — 2 случая, IB — 2, IIC — 1, III — 3, IV — 1. Хирургическое лечение выполнено 8 пациенткам. В работе прослежены отдаленные результаты лечения данной группы больных. Медиана наблюдения составила 23,75 (12-48) мес. Четверо пациенток живы без признаков рецидива заболевания, 4 умерли (через 12, 23, 24 и 24 мес.) [31].

По данным РНИИО, опубликованным в 2006 году, за 15 лет (1990-2004 гг.) меланомы вульвы имели место у 10 больных, что составило 3,9% от всех злокачественных опухолей вульвы. У девяти пациенток на момент хирургического лечения имелись сателлитные метастазы. Морфологически меланома имела строение эпителиоидноклеточной с наличием меланина, уровень инвазии по Кларку был III-IV. В одном наблюдении была беспигментная меланома. В пахово-бедренных лимфатических узлах метастазов не было выявлено ни в одном случае. Общая выживаемость больных в данном наблюдении составляла от 2 до 7 лет [32, 33].

Таким образом, результатов систематизированных и широких исследований пациенток с данной локализацией в Российской Федерации не опубликовано. Имеют место работы, посвященные изучению особенностей клинического течения, морфологических вариантов меланомы вульвы на ограниченном количестве пациентов.

### **Заключение**

Меланома одна из самых злокачественных опухолей у человека, в свою очередь меланома вульвы — редко встречающаяся опухоль. Самое крупное исследование, посвященное этой проблеме, проведено в США, включало 1910 женщин с диагнозом инвазивной меланомы вульвы и влагалища. В этом исследовании проведена оценка эффективности методов хирургического лечения, распределение по стадиям, морфологическим типам. Оценена как общая выживаемость, так и выживаемость обусловленная основным заболеванием. Результаты этого исследования,

а также других исследований с меньшим количеством пациенток, свидетельствуют об явных отличиях как в клиническом течении, так и в предикторах прогноза при меланоме вульвы. Молекулярно-генетические особенности меланомы вульвы отличаются по мутационным характеристикам от меланом слизистой оболочки и кожи. По мнению некоторых авторов, меланоме вульвы следует рассматривать как отдельную нозологическую единицу.

В Российской Федерации столь крупных исследований не проводилось. В опубликованных работах рассматривается опыт отдельных учреждений с числом наблюдений до 40. В настоящее время нет четкой системы регистрации пациенток с меланомой вульвы, в публикуемых статистических отчетах эта локализация не выделяется в отдельную группу.

Статистические данные по этой локализации не достоверны. Оценить такие показатели, как распространенность, заболеваемость затруднительно.

Таким образом, необходимо выделять меланому вульвы в отдельную нозологическую единицу, имеющую свои особенности как клинического течения заболевания, так подходов к лечению.

**Информация о спонсорстве:**

данная работа не спонсировалась.

**Информация о конфликте интересов:**

конфликт интересов отсутствует.

**Литература**

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. — М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2020. — 239 с.
2. Sturgeon S.R., Brinton L.A., Devesa S.S., Kurman R.J. In situ and invasive vulvar cancer incidence trends // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1992. — 166. — P. 1482-5.
3. Chhabra S., Bhavani M., Deshpande A. Trends of vulvar cancer // *J. Obstet. Gynaecol.* — 2014. — 34. — P. 165-8.
4. Stroup A.M., Harlan L.C., Trimble E.L. Demographic, clinical, and treatment trends among women diagnosed with vulvar cancer in the United States // *Gynecol. Oncol.* — 2008. — 108. — P. 577-83.
5. Koh W.-J., Greer B.E., Abu-Rustum N.R., et al. Vulvar cancer, version 1.2017, NCCN clinical practice guidelines in oncology // *J. Natl. Compr. Cancer Netw.* — 2017. — 15. — P. 92-120.
6. Coit D.G., Thompson J.A., Algazi A., et al. NCCN guidelines insights: melanoma, version 3.2016 // *J. Natl. Compr. Cancer Netw.* — 2016. — 14. — P. 945-58.
7. Wong S.L., Faries M.B., Kennedy E.B., et al. Sentinel lymph node biopsy and management of regional lymph nodes in melanoma: American Society of Clinical Oncology and Society of Surgical Oncology clinical practice guideline update // *J. Clin. Oncol.* — 2018. — 36. — P. 399-413.
8. Dummer R., Hauschild A., Lindenblatt N., et al. Cutaneous melanoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Ann. Oncol.* — 2015. — 26. — P. 126-32.
9. AWMF. S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Melanoms, V 3.1. AWMF; 2018. <https://www.awmf.org>. Accessed 23 Oct 2019.
10. Hou J.Y., Baptiste C., Hombalegowda R.B., et al. Vulvar and vaginal melanoma: a unique subclass of mucosal melanoma based on a comprehensive molecular analysis of 51 cases compared with 2253 cases of nongynecologic melanoma // *Cancer.* — 2017. — 123. — P. 1333-44.
11. Saglam O., Messina J., Naqvi S.M.H., et al. Female genitourinary tract melanoma: mutation analysis with clinicopathologic correlation; a single-institution experience // *Melanoma Res.* — 2018. — 28. — P. 586-91.
12. Rouzbahman M., Kamel-Reid S., Al Habeeb A., et al. Malignant melanoma of vulva and vagina // *J. Low Genit Tract Dis.* — 2015. — 19. — P. 350-3.
13. Trone J.C., Guy J.B., Mery B., et al. Melanomas of the female genital tract: state of the art // *Bull. Cancer.* — 2014. — 101. — P. 102-6.
14. Phillips G.L., Bundy B.N., Okagaki T., et al. Malignant melanoma of the vulva treated by radical hemivulvectomy: a prospective study of the gynecologic oncology group // *Cancer.* — 1994. — 73. — P. 2626-32.
15. Trimble E.L., Lewis J.L., Williams L.L., et al. Management of vulvar melanoma // *Gynecol. Oncol.* — 1992. — 45. — P. 254-8.
16. Verschraegen C.F., Benjapibal M., Supakarapongkul W., et al. Vulvar melanoma at the M. D. Anderson Cancer

- Center: 25 years later // *Int. J. Gynecol Cancer*. — 2001. — 11. — P. 359-64.
17. Råber G., Mempel V., Jackisch C., et al. Malignant melanoma of the vulva: report of 89 patients // *Cancer*. — 1996. — 78. — P. 2353-8.
18. Pleunis N., Schuurman M.S., Van Rossum M.M., et al. Rare vulvar malignancies; incidence, treatment and survival in the Netherlands // *Gynecol Oncol*. — 2016. — 142. — P. 440-5.
19. 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. — 41. — P. 762-71.
20. Wohlmuth C., Wohlmuth Wieser I., May T., et al. Malignant Melanoma of the Vulva and Vagina: A US Population Based Study of 1863 Patients // *American Journal of Clinical Dermatology*. — 2020. — 21. — P. 285-295. <https://doi.org/10.1007/s40257-019-00487-x>.
21. Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program SEER\*Stat Database: incidence — SEER 18 Regs research data + Hurricane Katrina impacted Louisiana cases, Nov 2018 sub (1975–2016 varying) — linked to county attributes — total. <https://seer.cancer.gov>. Accessed 28 Jul 2019.
22. Eggermont A.M.M., Chiarion-Sileni V., Grob J.-J., et al. Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy // *N. Engl. J. Med*. — 2016. — 375. — P. 1845-55.
23. Weber J., Mandala M., Del Vecchio M., et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma // *N. Engl. J. Med*. — 2017. — 377. — P. 1824-35.
24. Eggermont A.M.M., Blank C.U., Mandala M., et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma // *N. Engl. J. Med*. — 2018. — 378. — P. 1789-801.
25. Faries M.B., Thompson J.F., Cochran A.J., et al. Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma // *N. Engl. J. Med*. — 2017. — 376. — P. 2211-22.
26. 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. — 35. — P. 226-35.
27. Volpe V.O., Klufas D.M., Hegde U. The new paradigm of systemic therapies for metastatic melanoma // *J. Am. Acad Dermatol*. — 2017. — 77. — P. 356-68.
28. Wilson M.A., Schuchter L.M. Chemotherapy for melanoma // *Cancer Treat Res*. — 2016. — 167. — P. 209-29.
29. Harting M.S., Kim K.B. Biochemotherapy in patients with advanced vulvovaginal mucosal melanoma // *Melanoma Res*. — 2004. — 14. — P. 517-20.
30. Коржевская Е.В., Кузнецов В.В., Заспа О.А., Паяниди Ю.Г. Анализ клинико-морфологических параметров у больных с меланомой вульвы // *Опухоли женской репродуктивной системы*. — 2011. — №2. — С. 45-48.
31. Сафронова К.В., Артемьева А.С., Сидорук А.А., и др. Меланома нижнего женского полового тракта (вульвы, влагалища и шейки матки): обзор литературы и собственные наблюдения // *Опухоли женской репродуктивной системы*. — 2019. — Т. 15, №3. — С. 44-53.
32. Nerodo G., Sidorenko Yu., Nepomnyaschaya E. // 4<sup>th</sup> Word conference on melanoma. Sydney, Australia. *Research. b*. — 1997. — Vol. 7, Suppl. 1, — №448. — P. 129.
33. Непомнящая Е.М. Меланомы внекожных локализаций // *Естественные науки*. — 2006. — №1. — С. 102-104.