

Меланома нижнего женского полового тракта (вульвы, влагалища и шейки матки): обзор литературы и собственные наблюдения

К. В. Сафронова^{1, 2}, А. С. Артемьева¹, А. А. Сидорук¹, Д. А. Чуглова¹, К. Е. Хидишян¹, Н. А. Микая¹,
И. В. Берлев^{1, 2}, А. Ф. Урманчиева^{1, 2}, Е. А. Ульрих^{1, 2}

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России;
Россия, 197758 Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

²ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России;
Россия, 191015 Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41

Контакты: Кристина Витальевна Сафронова kristina-skalli@yandex.ru

В статье освещены особенности диагностики, клиническая картина и различные подходы к лечению меланом вульвы, влагалища и шейки матки.

Ключевые слова: меланома, вульва, влагалище, шейка матки

Для цитирования: 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;15(3):44–53.

DOI: 10.17650/1994-4098-2019-15-3-44-53

Melanoma of the lower female genital tract (vulva, vagina, and cervix): literature review and own cases

K. V. Safronova^{1, 2}, A. S. Artemyeva¹, A. A. Sidoruk¹, D. A. Chuglova¹, K. E. Khidishyan¹, N. A. Mikaya¹,
I. V. Berlev^{1, 2}, A. F. Urmanchieva^{1, 2}, E. A. Ulrikh^{1, 2}

¹N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St.,
Pesochnyi Settlement, Saint Petersburg 197758, Russia;

²I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, Ministry of Health of Russia;
41 Kirochnaya St., Saint Petersburg 191015, Russia

The article covers various aspects of clinical manifestations, diagnosis, and treatment of vulvar, vaginal, and cervical melanomas.

Key words: melanoma, vulva, vagina, cervix

For citation: Safronova K. V., Artemyeva A. S., Sidoruk A. A. et al. Melanoma of the lower female genital tract (vulva, vagina, and cervix): literature review and own cases. *Opukholy zhenskoy reproduktivnoy systemy = Tumors of female reproductive system* 2019;15(3):44–53.

Введение

Злокачественная меланома является одной из агрессивных опухолей, которая поражает как кожу, так и слизистые оболочки. Первичная меланома женского полового тракта встречается крайне редко, на ее долю приходится <10 % всех меланом, диагностируемых у женщин. К опухолям кожи нижнего женского полового тракта относится меланома вульвы с частотой встречаемости 5–10 % всех злокачественных новообразований вульвы. Меланомы слизистых оболочек нижнего женского полового тракта представлены опухолями влагалища и шейки матки, которые являются еще более

редким вариантом злокачественных заболеваний (<5 % в структуре онкогинекологической заболеваемости данных локализаций) [1]. Кожа вульвы относится к «специализированным областям» кожи, и, несмотря на то, что на ее долю приходится только 1–2 % площади поверхности тела, на этом участке диагностируются от 3 до 7 % меланом у женщин [2, 3]. Опухоль характеризуется крайне неблагоприятным прогнозом. Так, по сведениям американского национального ракового регистра (Surveillance, Epidemiology and End Results, SEER), 5-летняя выживаемость больных меланомами нижнего женского полового тракта составляет 11,4 % [4].

Эпидемиология заболевания

В структуре заболеваемости меланом нижнего женского полового тракта на 1-м месте находится меланома вульвы (70 %), затем меланома влагалища и меланома шейки матки. Заболеваемость варьирует в зависимости от расовой принадлежности. Так, по данным SEER, за 20-летний период (с 1992 по 2012 г.) был зарегистрирован 721 случай меланомы вульвы, влагалища и шейки матки (521, 186 и 14 больных соответственно) [5]. Отмечена связь возникновения меланомы нижнего женского полового тракта с расовой принадлежностью (количество случаев на 1 млн женщин): 0,87 – у чернокожих; 0,75 – у белых американцев; 1,03 – у азиатов и жителей тихоокеанских островов; 1,22 – у латиноамериканцев; 1,90 – у не латиноамериканцев [6].

Частота встречаемости **меланомы вульвы** составляет 0,48–1,40 случая на 1 млн ежегодно [7, 8]. Меланома вульвы обычно диагностируется на 5-м или 6-м десятилетии жизни (диапазон возраста больных 54–76 лет) [8, 9]. В крупном эпидемиологическом шведском исследовании за период с 1960 по 1984 г. из 245 пациенток с меланомой вульвы и влагалища (219 и 26 соответственно) 70 % были старше 60 лет [10].

Меланома влагалища составляет <3 % всех опухолей влагалища и 0,4–0,8 % меланом нижнего женского полового тракта [11]. Впервые случай меланомы влагалища в литературе был описан в 1887 г., в то время как за последние годы сообщается менее чем о 500 случаях [12]. В США за период с 1980 по 2009 г. среди зарегистрированных 80 тыс. случаев злокачественных новообразований женского полового тракта только 37 случаев меланом влагалища [13]. Возрастной диапазон на момент постановки диагноза составил 57–68 лет.

Меланома шейки матки является чрезвычайно редкой злокачественной опухолью. По данным SEER, за период с 1992 по 2012 г. зарегистрировано 14 случаев первичной меланомы шейки матки, что составило 1,84 % всех выявленных меланом женского полового тракта [5]. Средний возраст больных составляет 50–60 лет; так, в обзоре S. Puscaddu и соавт. среди 80 пациенток 2/3 были старше 50 лет [14].

Прогноз заболевания

По данным SEER (за период с 1988 по 2010 г.), общая 5-летняя выживаемость достигает 89 % для меланомы кожи и 34 % для меланомы слизистой оболочки [15].

Прогноз пациенток с меланомой нижнего женского полового тракта неблагоприятный. По данным голландского регистра, за период с 1989 по 2012 г. из 6436 случаев злокачественных новообразований вульвы среди выявленных 350 пациенток с **меланомой вульвы** [16] общая 5-летняя выживаемость составила

35 %. Стоит отметить, что 5-летняя общая выживаемость пациенток с меланомой вульвы увеличилась с 37 % в 1989–1999 гг. до 45 % в 2000–2012 гг.

По сообщениям Онкологического центра им. М.Д. Андерсона, где за 25-летний период лечилась 51 пациентка с меланомой вульвы, медиана общей выживаемости у всех больных составила 41 (5–324) мес, при этом 5-летняя общая выживаемость для пациентов с I стадией – 91 % против 31 % для пациенток с более распространенной стадией заболевания [17]. В австралийском исследовании среди 85 больных меланомами вульвы и влагалища, диагностированных с 1960 по 2011 г., также отмечены лучшие показатели 5-летней выживаемости больных меланомами с I–II стадией заболевания ($n = 59$) по сравнению с пациентками с III стадией заболевания ($n = 12$): 63,6 и 0 % соответственно [18]. Ретроспективный анализ 16 пациенток с меланомой вульвы, перенесших операцию в Университетской клинике Индианы (США) в период с 1973 по 1988 г., показал, что рецидив заболевания зависел от глубины инвазии по Бреслоу: у всех пациенток со средней глубиной инвазии 4,6 мм (диапазон 3–8 мм) наблюдался рецидив в течение 24 мес наблюдения, в отличие от пациенток со средней глубиной инвазии 0,9 мм (диапазон 0,1–1,75 мм), у которых рецидив заболевания не был диагностирован [19].

E. L. Trimble и соавт. оценили также влияние глубины инвазии опухоли по Бреслоу на прогноз. За период с 1949 по 1990 г. было обследовано 80 пациенток с меланомой вульвы, результаты 10-летней общей выживаемости распределились неоднозначно в зависимости от толщины опухоли: 0,75 мм – 48 %; 0,75–1,50 мм – 68 %; 1,51–3,00 мм – 44 %; 3,0 мм – 22 %, однако авторы не стратифицировали пациенток по возрасту [20].

Прогностически важным фактором также является оценка состояния регионарных лимфатических узлов (ЛУ). Так, в исследовании V. E. Sugiyama и соавт., включившем 644 пациентки с меланомой вульвы, 5-летняя общая выживаемость составила 68,3 % среди пациенток без метастазов в ЛУ, в отличие от пациенток с наличием метастазов в 1 и более чем в 1 ЛУ: 29 и 19,5 % соответственно. В качестве прогностических переменных при меланоме вульвы были исследованы и другие факторы. Пожилой возраст пациенток с меланомой вульвы ухудшает прогноз выживаемости. Общая 5-летняя выживаемость составляет 72 % для пациенток в возрасте ≤68 лет против 47,7 % для женщин старше 68 лет [8].

Прогноз для пациенток с **меланомой влагалища** крайне неблагоприятный. Пятилетняя выживаемость пациенток с меланомой влагалища колеблется от 13 до 32,3 %, по данным разных авторов [10, 21, 22]. Наиболее значимыми предикторами выживаемости считаются стадия опухоли по классификации AJCC, размер опухоли и статус ЛУ. В обзоре D. J. Buchanan

и соавт., включавшем 67 пациенток с меланомой влагалища, медиана общей выживаемости составила 41 мес для случаев с размером опухоли <3 см против 12 мес для более крупных опухолей [23].

В серии из Онкологического центра им. М.Д. Андерсона у пациенток с метастатическими ЛУ медиана общей выживаемости была значительно ниже, чем у пациенток без метастазов (7,8 мес против 30 мес) [13]. Метастатическое поражение ЛУ связано с увеличением риска смерти в 1,98 раза, что продемонстрировано среди 201 пациентки с меланомой влагалища, анализируемой в базе данных SEER [21].

В исследовании Q. Huang и соавт. в 2013 г. 5-летняя общая выживаемость зависела от макроскопической структуры опухоли и составляла 20, 38 и 40 % ($p = 0,039$) для пациенток с опухолями в виде «цветной капусты», узелковыми и изъязвленными соответственно [22].

Данные общей выживаемости пациенток с **меланомой шейки матки** крайне ограничены. По данным G. Santuaria и соавт., из 24 пациенток у 88 % была диагностирована I стадия, у 12 % – II стадия. S. Pusceddu и соавт. проанализировали данные мировой литературы о 88 случаях меланомы шейки матки. Распределение по стадиям FIGO было следующим: I стадия – 41 %, II стадия – 34,4 %, III стадия – 18 %, IV стадия – 6,5 % [14], тогда как K.C. Clark и соавт. в 1999 г. при анализе данных 37 пациенток с меланомой шейки матки только у 8 % всей когорты больных заболевание было диагностировано на стадии IA, в 50 % случаев опухоль занимала до 2/3 влагалища [24].

Пятилетняя общая выживаемость больных меланомой шейки матки для I стадии колеблется от 18,8 до 25 %, для II стадии – от 11,1 до 14 % и для стадий III–IV – 0 %, при этом большинство пациенток умирает в течение 3 лет после постановки диагноза [14, 25, 26]. G. Santuaria и соавт. (1998) сообщили, что только 2 из 26 пациенток пережили 5 лет, несмотря на то, что большинство случаев были диагностированы на ранней стадии [25].

Этиология и патогенез

Этиологические факторы, имеющие отношение к меланомам женских половых органов, менее понятны и изучены, чем при меланоме кожи. К примеру, эти опухоли не подвергаются воздействию ультрафиолетового излучения. Морфологически меланомы берут начало из меланоцитов, предшественники которых мигрируют во время фазы гастрюляции от нервного гребня через эмбриональную мезенхиму [1]. Современные представления о патогенезе меланом вне зависимости от их ассоциации с солнечным повреждением подразумевают этапность процесса туморогенеза, т. е. последовательное накопление мутаций. Меланомы

вульвы относятся к I патогенетическому варианту меланоцитарных опухолей (ассоциированные с низким уровнем кумулятивного солнечного повреждения/CSD), а меланомы влагалища и шейки матки, как и другие меланомы слизистых оболочек, – к VI патогенетическому варианту (неассоциированные с ультрафиолетовым повреждением) (WHO Classification of skin tumors, 2018).

В вульве большинство меланом гистологически имеют поверхностный распространяющийся тип роста, как и большинство кожных меланом, ассоциированных с низким уровнем кумулятивного солнечного повреждения/CSD. A. Rohwedder и соавт. в 2002 г. описали 2 случая меланомы вульвы, в которых как в опухоли, так и в окружающих тканях были идентифицированы множественные типы вируса папилломы человека, включая вирус 16-го типа [26]. Тем не менее роль вируса папилломы человека в патогенезе меланомы не доказана.

Клиника и диагностика

Меланома вульвы может быть представлена в виде пятен, папул или узелков неравномерной окраски с асимметричными границами [27]. Для дифференциальной диагностики злокачественной опухоли от доброкачественных пигментных поражений, таких как невус вульвы и меланоз вульвы, в клинической практике используется дерматоскопия, особенно у молодых женщин. Невусы вульвы имеют тенденцию проявляться в виде равномерно пигментированных папул или макул размером около 1 см с правильными границами и окрашены от красного до темно-коричнево-черного цвета, в то время как меланоз вульвы характеризуется одиночными или множественными неравномерно пигментированными пятнами от коричневого до черного или пятнами с неровными границами. До 27 % случаев меланомы вульвы являются амеланотическими [28].

Наиболее распространенными участками меланомы вульвы являются клиторальная область и большие половые губы, затем малые половые губы и периуретральная область, однако частая многоочаговая природа опухоли осложняет идентификацию одного конкретного участка [16, 28].

В австралийском исследовании, включавшем 33 случая меланомы вульвы, большинство новообразований выглядели как узелок изъязвленной опухоли, состоящий из веретенообразных клеток (52,9 %), средний размер опухоли составлял 21,9 мм [17]. В 72,2 % случаев образования были обнаружены пациентами самостоятельно.

S.F. Verschraegen и соавт. в 2001 г. сообщили о 51 пациентке с меланомой вульвы, среди которых симптомами заболевания были наличие опухолевого образования вульвы – у 39 % больных, боль в области

вульвы — у 30 %, кровотечение — у 24 %, зуд — у 20 %. С. F. Verschraegen и соавт. в клинико-морфологическом исследовании 33 меланом вульвы выявили у 3 (9,1 %) пациенток склерозирующий лишай одновременно с меланомой *in situ*, хотя сам склеротический лишай в областях инвазивной меланомы не был обнаружен [17].

Меланома влагалища клинически проявляется в виде пигментированной бляшки, язвы или полипоидного образования, обычно расположенного на передней стенке влагалища, чаще в нижней трети, клинически опухоль проявляется кровотечением и изъязвлением [1, 29].

Меланома шейки матки клинически может быть представлена экзофитной полиповидной опухолью или четко очерченным плоским или изъязвленным узелком, цвет которого варьирует от красного до коричневого, серого, черного или синего, размеры — от 0,5 до 9 см [25, 29]. В некоторых случаях меланома шейки матки амеланотическая, что, в свою очередь, затрудняет диагностику по сравнению с амеланотическими меланомами вульвы [30]. Большинство случаев меланомы шейки матки симптомные и проявляются аномальным вагинальным кровотечением, патологическими выделениями из влагалища и диспареунией [30].

После обнаружения меланомы необходимо провести обследование кожи всего тела и обследование глаз, чтобы исключить другие возможные первичные очаги меланомы. Любые опухоли, клинически или дерматоскопически подозрительные на меланому, должны быть гистологически верифицированы с помощью биопсии.

Для диагностики заболевания необходимы гинекологический осмотр, дерматоскопия для меланом вульвы, кольпоскопия для меланом шейки матки, исследование мазков-отпечатков, биопсия или тонкоигльная аспирационная биопсия [31].

Наиболее важные признаки ранней меланомы [8]:

- размер ≥ 6 мм;
- нерегулярность границы поражения;
- неравномерная пигментация;
- асимметрия;
- недавнее и быстрое изменение ранее существовавшего очага.

Дифференциальную диагностику меланомы следует проводить с доброкачественными и другими злокачественными пигментными поражениями, такими как меланоз, лентиго и невусы, в частности диспластические невусы. В некоторых случаях пигментированная интраэпителиальная неоплазия вульвы и болезнь Педжета вульвы клинически могут напоминать поверхностно распространяющуюся меланому.

Для диагностики меланомы шейки матки в 1966 г. Н. J. Norris и Н. В. Taylor [32] предложили следующие критерии:

- наличие меланина в нормальном эпителии шейки матки;
- отсутствие меланомы в других частях тела;
- визуальные изменения в шейке матки;
- наличие метастазов в соответствии с общей картиной поражения шейки матки.

Среди всех иммуногистохимических маркеров S100 и SOX10 являются одними из наиболее чувствительных меланоцитарных маркеров, но имеют ограниченную специфичность, так как встречаются в других опухолях нейроэктодермального происхождения [33]. Кроме того, для дифференциальной диагностики меланом от немеланоцитарных гистологических имитаторов используются такие антитела, как melan A, HMB-45, KBA.62, MITF, tyrosinase.

При диагностике меланом вульвы может быть выявлена мутация в гене *BRAF* (V600E). Мутации в генах *c-KIT* и *NRAS* чаще встречаются при меланомах слизистых оболочек, в том числе нижнего женского полового тракта [11]. Эти мутации вызывают aberrantную передачу в сигнальных путях MAPK и PI3K/AKT, таким образом представляя потенциальные мишени для таргетной терапии у пациентов с распространенной или метастатической меланомой слизистой оболочки [12, 13]. J. An и соавт., используя анализ секвенирования (NGS), идентифицировали мутацию *BRAF* в 7,6 %, мутацию *c-KIT* — в 27,6 %, мутацию *NRAS* — в 27,6 % и мутацию *p53* — в 7,6 % из 15 случаев меланом вульвы [29]. Эти мутации не коррелировали с глубиной инвазии, изъязвлением, стадией, состоянием ЛУ и результатами лечения. K. Omholt и соавт. выявили мутации *c-KIT*, *NRAS* и *BRAF* в 35, 0 и 9 % из 23 меланом вульвы соответственно и в 0, 43 и 0 % из 7 меланом влагалища [27]. S. Aulmann и соавт. обнаружили мутации *c-KIT*, *NRAS* и *BRAF* в 18, 12 и 0 % из 50 меланом вульвы соответственно и в 0, 13 и 0 % из 15 меланом влагалища [28]. При анализе этих исследований выявлено, что, несмотря на анатомическую близость, развитие меланомы вульвы и влагалища включает различные молекулярные пути, характерные для специализированной кожи и слизистых оболочек соответственно.

J. Y. Ноу и соавт. выявили мутации *c-KIT* в 22 % из 51 меланомы нижнего женского полового тракта, включая 37 меланом вульвы и 14 меланом влагалища, по сравнению с 3 % из 2127 меланом кожи [34]. Среди меланом вульвы и влагалища опухоли с мутацией в гене *KIT* более склонны к экспрессии молекулярных маркеров, указывающих на резистентность к препаратам платины (ERCC1), чувствительность к алкилирующим агентам (MGMT) и антрациклину (TOP2A), по сравнению с опухолями с мутацией *c-KIT*.

Молекулярные особенности меланом нижнего женского полового тракта делают эти опухоли уникальным подтипом меланомы. Следовательно,

молекулярно-направленную терапию и иммунотерапию следует оценивать в клинических исследованиях, включающих пациенток с меланомой женского полового тракта.

Для процедуры стадирования меланомы необходимо гистологическое подтверждение. Современная классификация меланомы по стадиям уделяет особое внимание толщине опухоли. Чем тоньше меланома, тем выше шанс на полное излечение. В связи с этим толщина по Бреслоу считается одним из наиболее значимых прогностических факторов. Этот показатель свидетельствует о степени прорастания опухоли в ткань кожи, измеряется в миллиметрах и отражает расстояние от верхнего края опухоли до ее максимального глубокого слоя.

Высокая склонность к локальному распространению, а также к лимфогенному и гематогенному метастазированию требует точной диагностики и постановки диагноза, включая компьютерную томографию (КТ) грудной клетки, брюшной полости и малого таза, позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) всего тела, КТ или магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга [35, 36]. Эти исследования необходимы, поскольку наиболее часто меланома метастазирует в легкие, кости, брюшину, печень и головной мозг [21, 23, 26, 37]. Оценку состояния ЛУ для установления стадии выполняют при помощи клинического осмотра, инструментальных исследований и процедуры биопсии сторожевого ЛУ.

Согласно классификации TNM/AJCC (8-е издание, 2017 г.) для определения стадии должны использоваться следующие критерии:

- для первичной меланомы — толщина опухоли, наличие или отсутствие ее изъязвления, митотический индекс (количество митозов на 1 мм²);
- для метастазов в регионарных ЛУ — количество пораженных ЛУ, характер поражения (макро-/микро-), наличие или отсутствие изъязвления первичной опухоли.

Лечение

Радикальное иссечение первичной опухоли в пределах здоровых тканей является обязательным этапом лечения локальной меланомы. Выбор хирургического отступа формируется на основании результатов морфологического исследования, а именно толщины опухоли. В настоящее время общепринятыми отступами для уже установленной стадии являются (Практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи, RUSSCO, 2018 г.):

- 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.

Подобно лечению рака вульвы, влагалища и шейки матки, хирургический подход к лечению меланомы данных локализаций изменился от обширных циторедуктивных операций (экзентерация таза) к органосохраняющим. Ранние исследования предлагали первичную радикальную агрессивную операцию для меланом нижнего женского полового тракта. Так, J. P. Geisler и соавт. в 1995 г. продемонстрировали выигрыш в выживании при выполнении первичной экзентерации таза у пациенток с опухолями толщиной > 3 мм. Более поздние исследования показали, что клинический исход заболевания не коррелирует с объемом хирургического вмешательства. Следовательно, широкое иссечение в пределах здоровой ткани следует рассматривать как оптимальный объем хирургического лечения [21, 23, 38, 39]. При этом необходимо отступать от опухоли на 1 или 2 см здоровой ткани в зависимости от глубины инвазии меланомы по Бреслоу.

Таким образом, хирургический объем лечения меланомы вульвы и влагалища зависит от объема образования, размера опухоли, глубины инвазии. Радикально может быть выполнено широкое иссечение опухоли в пределах здоровой ткани, тотальная вульвэктомия или вагинэктомия, или гистерэктомия с вагинэктомией и вульвэктомией, или экзентерация таза в зависимости от локализации опухоли [11, 23, 39, 40]. Пациентки, получившие хирургическое лечение, имели значительно более длительную общую выживаемость, в отличие от тех, кто не получал хирургическое лечение [13, 22].

Для ранней стадии меланомы шейки матки хирургическое лечение является первичным. Оптимальным объемом хирургического лечения является радикальная гистерэктомия с тазовой лимфаденэктомией. Однако в литературе описаны случаи выполнения простой гистерэктомии [14, 29, 35]. Некоторые авторы предложили выполнять тазовую лимфаденэктомию пациенткам с макроскопически увеличенными ЛУ или в случаях распространения опухоли за пределы шейки матки [25]. Для лечения местно-распространенных форм меланомы рассматривается тазовая экзентерация [14].

За последние годы при локализованных формах меланомы нет расширенных показаний к лекарственной терапии в адьювантном режиме; в свою очередь при распространении опухоли в регионарные ЛУ или отдаленные локализации возможно проведение лекарственного противоопухолевого лечения.

Лечение меланомы нижнего женского полового тракта основано на современных рекомендациях по лечению рака вульвы, влагалища и шейки матки и на стандартах лечения меланомы кожи. A. Gadducci и соавт. в 2018 г. разработали алгоритм лечения меланом нижнего женского полового тракта [41].

Хирургическое лечение

Меланома вульвы. Стадия IA–IC по классификации FIGO (толщина опухоли 1–4 мм, без метастазов в ЛУ): радикальное иссечение первичной опухоли в пределах здоровых тканей (отступ 1 см по окружности) для меланомы толщиной по Бреслоу до 2 мм и 2 см для более толстых опухолей. Двусторонняя биопсия сигнального ЛУ. Широкого иссечения опухоли достаточно, если сигнальный ЛУ отрицательный. Если сигнальный ЛУ положительный, лечение выполняется, как для III стадии. При подозрительных паховых ЛУ (клинически или инструментально – ультразвуковое исследование, КТ, МРТ, ПЭТ) выполняется биопсия, при гистологическом подтверждении – паховая лимфаденэктомия, как при III стадии.

Стадия III по классификации FIGO (опухоль любой толщины с метастазами в ЛУ, без отдаленных метастазов): радикальное иссечение первичной опухоли в пределах здоровых тканей, как рекомендовано для стадии IA–IC; возможна радикальная вульвэктомия. Если сигнальный ЛУ положительный с одной стороны, выполняется односторонняя паховая лимфаденэктомия, если сигнальный ЛУ положительный с обеих сторон – двусторонняя паховая лимфаденэктомия.

Стадия IV по классификации FIGO: возможно иссечение первичной опухоли в пределах здоровых тканей, как рекомендовано для стадии IA–IC; можно выполнить радикальную вульвэктомию. Оценка ЛУ, как при III стадии. Иссечение метастатических очагов.

Меланома влагалища. Стадия IA–IC по классификации FIGO (толщина опухоли 1–4 мм, без метастазов в ЛУ): широкое иссечение в пределах здоровых тканей с хирургическим отступом 1 см по окружности для меланомы толщиной по Бреслоу до 2 мм и 2 см для более толстых опухолей. Из-за местоположения опухоли рассматриваются более радикальные хирургические операции (вагинэктомия, экзентерация таза). Биопсия сигнального ЛУ является сложной задачей, поэтому выполняется удаление подозрительных ЛУ, если они подозрительны при диагностике (ультразвуковое исследование, КТ, МРТ, ПЭТ).

Стадия III по классификации FIGO (опухоль любой толщины с метастазами в ЛУ, без отдаленных метастазов): локальная хирургия, как при стадии IA–IC. В зависимости от локализации метастатических ЛУ – одно-сторонняя или двусторонняя паховая лимфаденэктомия.

Стадия IV по классификации FIGO: локальная хирургия, как при стадии IA–IC. Лимфаденэктомия, как при III стадии. Возможна резекция метастатических узлов.

Меланома шейки матки. Стадия IA–IIA по классификации FIGO: радикальная гистерэктомия с верхней третью влагалища и тазовой лимфаденэктомией.

Стадия IIB–IVA по классификации FIGO: показания и объем хирургического вмешательства (экзентерация таза) должны быть определены с учетом состояния пациентки и локализации опухоли. Как альтернативу радикальной хирургии можно рассмотреть лучевую терапию.

Стадия IVB по классификации FIGO: местный контроль над заболеванием может быть эффективней при выполнении радикального хирургического лечения (от радикальной гистерэктомии с включением верхней трети влагалища до экзентерации малого таза) без опухолевых клеток в краях резекции. Также удаление макроскопически увеличенных паховых или тазовых ЛУ позволяет улучшить контроль над заболеванием. Однако многие авторы не рекомендуют выполнять тазовую лимфаденэктомию пациенткам без клинического поражения ЛУ по данным предоперационной диагностики ввиду редкого метастазирования в регионарные ЛУ [21, 35].

Адьювантная терапия

Рекомендуется пациенткам с опухолью в краях резекции/метастатическими ЛУ:

- лучевая терапия;
- ингибиторы иммунных контрольных точек (checkpoint ингибиторы: ниволумаб, ипилимумаб);
- таргетная терапия (иматиниб, вемурафениб, дабрафениб).

Лечение распространенных форм или рецидивов

Лучевая терапия рекомендована пациенткам с нерезектабельными опухолями, рассматривается комбинация лучевой терапии с химио- или иммунотерапией.

При меланоме вульвы план лучевой терапии такой же, как при меланоме кожи.

При меланоме влагалища или шейки матки – лучевая терапия в сочетании с брахитерапией.

Химиотерапия: возможно назначение декорбазина, темозоламида, нитрозомочевины и паклитаксела с цисплатином или карбоплатином.

Таргетная терапия: ингибиторы иммунных контрольных точек, *c-KIT* ингибитор (иматиниб), ингибиторы *BRAF* (вемурафениб, дабрафениб), ингибиторы MEK (траметиниб, кобиметиниб).

Лучевая терапия

Нет однозначного мнения среди специалистов относительно роли адьювантной лучевой терапии в плане клинического прогноза для пациенток с метастатически измененными ЛУ [42]. Несмотря на то что меланома считается радиорезистентной, высокодозная лучевая терапия (>40 Гр) способна улучшить локальный контроль над заболеванием для пациенток на поздних стадиях заболевания [43, 44].

Лучевая терапия рекомендуется пациенткам при наличии опухоли в краях резекции, при распространении опухолевого процесса в параметрии или при наличии метастазов в регионарных ЛУ. Первичная лучевая терапия с брахитерапией или без нее выполняется пациенткам с неоперабельными опухолями в основном с паллиативной целью [35]. В качестве альтернативы может быть предложена протонная терапия. К. Karasawa и соавт. провели лучевую терапию ионами углерода с суммарной очаговой дозой 57,6 Гр 23 пациенткам с меланомой нижнего полового тракта (меланома вульвы — 6 случаев, влагалища — 14 случаев, шейки матки — 3) с метастазами в паховых или тазовых ЛУ [37]. Трехлетний контроль над заболеванием и общая 3-летняя выживаемость составляли 49,9 и 53 % соответственно.

Лекарственная терапия

В литературе многими авторами не рекомендуется проведение адъювантной лекарственной терапии пациенткам с меланомой вульвы, влагалища и шейки матки на ранних стадиях (IA—IIС). Для остальных пациенток в адъювантном режиме долгие годы применялся дакарбазин в монорежиме или в комбинации с другими химиопрепаратами [45]. Ввиду редкости заболевания и отсутствия рандомизированных исследований современное лекарственное лечение меланом вульвы, влагалища и шейки матки экстраполировано с принятых рекомендаций по лечению меланом кожи и слизистых оболочек. В качестве системного лечения меланом нижнего женского полового тракта применялись препараты дакарбазина, темозоламида, нитрозомочевины и паклитаксела с цисплатином или карбоплатином, однако ни одна комбинация достоверно не продемонстрировала выигрышные результаты, но эти препараты целесообразно рассматривать при рецидиве или прогрессировании заболевания [39, 46].

M.S. Harting и K.V. Kim [46] сообщили результаты лечения 11 пациенток с прогрессирующей меланомой вульвы и влагалища, получивших химиотерапию в комбинации с иммунотерапией. В 8 случаях терапия состояла из комбинации цисплатина, винбластина, дакарбазина, интерферона альфа и интерлейкина-2, в 1 случае — из комбинации цисплатина, винбластина, дакарбазина и интерферона альфа, в 2 случаях — из комбинации цисплатина, интерферона альфа и других агентов. Полный ответ не был достигнут ни в одном случае, лишь 4 пациентки достигли частичного ответа (36 %). Медиана общей выживаемости от начала терапии составила 10 мес. По мнению авторов, этот метод лечения следует рассматривать как вариант системной терапии при прогрессирующей, рецидивирующей или метастатической меланоме вульвы и влагалища, если хирургическое лечение не представляется возможным. В литературе есть данные только об 1 случае неoadъювантной химиотерапии карбоплатином,

паклитакселом в комбинации с бевацизумабом. При использовании данного режима лекарственной терапии отмечалось уменьшение крупной меланомы вульвы на 50—60 % [39]. После неoadъювантной химиотерапии была выполнена радикальная вульвэктомия, далее в адъювантном режиме проведено 2 цикла химиотерапии по схеме TCarb (карбоплатин + паклитаксел). Период наблюдения составил 24 мес, пациентка жива без признаков прогрессирования заболевания.

Комбинация химиотерапии и традиционной иммунотерапии при лечении распространенной меланомы вульвы (интерферон альфа или интерлейкин) в целом получила хорошие непосредственные результаты, хотя это не отразилось на показателях общей выживаемости. При этом данная комбинация обладала большим спектром токсичности [47].

В работе клиники Майо 33 пациенткам с меланомой вульвы в 10 (30,3 %) случаях проводилась адъювантная терапия с различными комбинациями цитостатиков (темозоломид, карбоплатин ± паклитаксел ± бевацизумаб) и иммунологических агентов (интерферон альфа, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор) [39]. Адъювантная терапия не повлияла на показатели безрецидивной и общей выживаемости с учетом распределения пациентов по статусу ЛУ и глубине инвазии опухоли.

При постановке диагноза или при рецидиве меланомы вульвы, влагалища и шейки матки рекомендовано выполнение молекулярно-генетического исследования (*c-KIT*-, *NRAS*- и *BRAF*-статус опухоли). В исследовании P.V. Chapman и соавт. сообщалось о результатах использования вемурафениба (селективного ингибитора онкогенной мутантной киназы *BRAF* V600E) у 675 пациенток с первичной метастатической меланомой, содержащей мутацию *BRAF* V600E. Применение данного таргетного препарата значительно улучшило безрецидивную и общую выживаемость [48].

При выявлении мутации *c-KIT* у пациенток с метастатической меланомой значительную активность продемонстрировал иматиниб (низкомолекулярный ингибитор *KIT*) [47].

В настоящее время активно изучается иммунотерапия как самостоятельный метод лечения распространенной меланомы нижнего женского полового тракта. В ретроспективное исследование Q. Huang и соавт. была включена 31 пациентка, 19 из которых была проведена иммунотерапия (интерлейкин-2, интерферон альфа, бацилла Кальметта—Герена, дендритные клетки или лимфоцитарно-активируемые клетки-киллеры) [22]. Пятилетняя общая выживаемость составила 47 % для пациенток, получавших хирургическое лечение в комплексе с иммунотерапией, по сравнению с 29 % для пациенток, получивших только хирургическое лечение.

Дальнейшее изучение иммунологических методов лечения пациенток с метастатической меланомой привело к открытию эффективности ингибиторов иммунных контрольных точек (check-point ингибиторов), поскольку были продемонстрированы лучшие показатели общей и безрецидивной выживаемости у данных пациенток при использовании этих препаратов. Среди них ниволумаб и ипилимуаб показали лучшие результаты.

Поскольку ингибиторы иммунных контрольных точек (check-point ингибиторы), такие как ипилимуаб, пембролизумаб и ниволумаб, и молекулярно направленные агенты, такие как ингибиторы *BRAF* (вемурафениб, дабрафениб) и ингибиторы MEK (траметиниб, кобиметиниб), показали значимые результаты, в настоящее время они включены в стандарт адъювантного лечения пациенток с III и IV стадиями заболевания после выполнения циторедуктивных операций и значительно увеличивают показатели безрецидивной выживаемости [47].

Собственные наблюдения

За период с 1978 по 2019 г. в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова зарегистрировано 22 случая меланом нижнего женского полового тракта: 9 – с меланомой вульвы, 11 – с меланомой влагалища, 2 – с меланомой шейки матки. Средний возраст всех пациенток составил 64 года (от 34 до 86 лет). 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, IC – 1, III – 3, IV – 1. Хирургическое лечение выполнено 8 пациенткам, лишь 1 пациентка с IV стадией заболевания в качестве первичного лечения получила монохимиотерапию. Адъювантную терапию не проводили пациенткам с ранними стадиями заболевания (IA–IC), для определения тактики послеоперационного лечения в случае распространенной формы меланомы (III и IV стадий) выполнялось молекулярно-генетическое исследование. Из обследованных 4 пациенток только у 1 пациентки с III стадией заболевания выявлена мутация V600E в гене *BRAF*. Ей была проведена таргетная терапия дабрафенибом и вемурафенибом, достигнут частичный регресс метастатических очагов, далее пациентка выбыла из наблюдения. Учитывая отсутствие мутаций у 2 других пациенток с III стадией, была проведена комбинированная химиотерапия с иммунотерапией. В 1 случае терапия представляла комбинацию декарбазина с альфа-глобулином, диагностировано прогрессирование заболевания, в качестве 2-й линии терапии проведено 2 цикла полихимиотерапии по схеме CDV (дакарбазин + винбластин + цисплатин), отмечено дальнейшее прогрессирование с метастатическим поражением легких, шейки матки и влагалища, пациентка умерла через 24 мес после

начала лечения. Во 2-м случае пациентке в адъювантном режиме проведена вакциноterapia (АДКВ) в комбинации с циклофосфомидом, на фоне лечения отмечено прогрессирование заболевания в легкие, внутригрудные ЛУ и мягкие ткани малого таза, рекомендована смена лекарственной терапии на монохимиотерапию дакарбазином, в результате генерализации опухолевого процесса пациентка умерла (через 23 мес после начала лечения). Из всех 9 случаев меланом вульвы прослежены 8, медиана наблюдения составила 23,75 (12–48) мес. Четверо пациенток живы без признаков рецидива заболевания, 4 умерли (через 12, 23, 24 и 24 мес).

Выводы

Лечение меланомы нижнего женского полового тракта основано на современных данных, касающихся злокачественных опухолей женского полового тракта, и на стандартах лечения меланом кожи. Для меланом вульвы и влагалища используется система стадирования меланомы AJCC, в то время как для меланом шейки матки применима система FIGO.

Хирургическое лечение является предпочтительным методом при ранних стадиях меланомы вульвы и влагалища: широкое иссечение в пределах здоровых тканей показывает аналогичные показатели выживаемости по сравнению с более агрессивными хирургическими подходами, хотя в некоторых случаях они могут применяться. Хирургическое лечение меланомы вульвы и влагалища в части случаев затруднено ввиду близкого анатомического расположения мочевого пузыря, заднего прохода и прямой кишки. Эффективность использования предоперационной неоадъювантной системной терапии не доказана, необходимо продолжать исследования этой опции лечения. Картирование сигнальных ЛУ необходимо выполнять всем пациенткам с диагностированной меланомой вульвы, в то время как это может быть проблемой при меланоме влагалища. Пахово-бедренную лимфаденэктомию следует рассматривать только для отдельных пациенток с клинически подозрительными метастатическими ЛУ. Для ранних стадий меланом шейки матки стандартом лечения является радикальная гистерэктомия с включением верхней трети влагалища с тазовой лимфаденэктомией.

Прогноз для пациенток с меланомой нижнего женского полового тракта неблагоприятный: общая 5-летняя выживаемость составляет 37–50 % для меланомы вульвы, 13–32 % для меланомы влагалища и около 10 % для меланомы шейки матки.

Большинство исследований показало, что нет достоверных результатов эффективности адъювантной поддерживающей химиотерапии или иммунотерапии. Лучевая терапия может быть использована в качестве адъювантного лечения для пациенток с положительными краями резекции или метастатическими ЛУ.

Другим показанием для лучевой терапии является лечение пациенток на поздних стадиях заболевания или при неоперабельных рецидивах.

У пациенток с распространенной или рецидивирующей меланомой вульвы системная лекарственная противоопухолевая терапия не показала желаемых удовлетворительных результатов. Использование ингибиторов иммунных контрольных точек, таких как ниволумаб и ипилимумаб, показало многообещающие результаты при меланоме кожи. Эти

препараты должны быть специально исследованы при меланоме нижнего женского полового тракта. Кроме того, в меланомах данных локализаций могут выявляться мутации *c-KIT*, *NRAS* или *BRAF*, что, в свою очередь, указывает на возможность применения таргетной терапии.

Тесное сотрудничество различных специалистов, занимающихся диагностикой и лечением меланом, позволит улучшить показатели выживаемости пациенток с меланомами редких локализаций.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Tacastacas J.D., Bray J., Cohen Y.K. et al. Update on primary mucosal melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2014;71 (2):366–75.
2. Creasman W.T., Phillips J.L., Menck H.R. A survey of hospital management practices for vulvar melanoma. *J Am Coll Surg* 1999;188:670–5.
3. Stang A., Streller B., Eisinger B. et al. Population-based incidence rates of malignant melanoma of the vulva in Germany. *Gynecol Oncol* 2005;96:216–21.
4. 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;83:1664–78.
5. Vyas R., Thompson C., Zargar H. et al. Epidemiology of genitourinary melanoma in the United States: 1992 through 2012. *J Am Acad Dermatol* 2016;75 (1):144–50.
6. Hu D.N., Yu G.P., McCormick S.A. Population-based incidence of vulvar and vaginal melanoma in various races and ethnic groups with comparisons to other site-specific melanomas. *Melanoma Res* 2010;20:153–8.
7. Stang A., Streller B., Eisinger B. et al. Population-based incidence rates of malignant melanoma of the vulva in Germany. *Gynecol Oncol* 2005;96:216–21.
8. Sugiyama V.E., Chan J.K., Shin J.Y. et al. Vulvar melanoma: a multivariable analysis of 644 patients. *Obstet Gynecol* 2007;110:296–301.
9. Aulmann S., Sinn H.P., Penzel R. et al. Comparison of molecular abnormalities in vulvar and vaginal melanomas. *Mod Pathol* 2014;27:1386–93.
10. Ragnarsson-Olding B., Johansson H., Rutqvist L.E. et al. 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;71:1893–7.
11. Gökaslan H., Şişmanoğlu A., Pekin T. et al. Primary malignant melanoma of the vagina: a case report and review of the current treatment options. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2005;121:243–8.
12. Kalampokas E., Kalampokas T., Damaskos C. Primary vaginal melanoma, a rare and aggressive entity. A case report and review of the literature. *In Vivo* 2017;31:133–9.
13. Frumovitz M., Etchepareborda M., Sun C.C. et al. Primary malignant melanoma of the vagina. *Obstet Gynecol* 2010;116:1358–65.
14. Pusceddu S., Bajetta E., Carcangiu M.L. et al. A literature overview of primary cervical malignant melanoma: an exceedingly rare cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2012;81:185–95.
15. Bishop K.D., Olszewski A.J. Epidemiology and survival outcomes of ocular and mucosal melanomas: a population-based analysis. *Int J Cancer* 2014;134:2961–71.
16. Pleunis N., Schuurman M.S., Van Rossum M.M. et al. Rare vulvar malignancies; incidence, treatment and survival in the Netherlands. *Gynecol Oncol* 2016;142:440–5.
17. 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* 2011;11:359–64.
18. Seifried S., Haydu L.E., Quinn M.J. et al. Melanoma of the vulva and vagina: principles of staging and their relevance to management based on a clinicopathologic analysis of 85 cases. *Ann Surg Oncol* 2015;22:1959–66.
19. Look K.Y., Roth L.M., Sutton G.P. Vulvar melanoma reconsidered. *Cancer* 1993;72:143–6.
20. Trimble E.L., Lewis J.L., Williams L.L. et al. Management of vulvar melanoma. *Gynecol Oncol* 1992;45:254–25.
21. Kirschner A.N., Kidd E.A., Dewees T., Perkins S.M. Treatment approach and outcomes of vaginal melanoma. *Cancer* 2013;23:1484–9.
22. Huang Q., Huang H., Wan T. et al. Clinical outcome of 31 patients with primary malignant melanoma of the vagina. *J Gynecol Oncol* 2013;24:330–5.
23. Buchanan D.J., Schlaerth J., Kurosaki T. Primary vaginal melanoma: thirteen-year disease-free survival after wide local excision and review of recent literature. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:1177–84.
24. Clark K.C., Butz W.R., Hapke M.R. Primary malignant melanoma of the uterine cervix: case report with world literature review. *Int J Gynecol Pathol* 1999;18:265–73.
25. Cantuaria G., Angioli R., Fernandez-Abril A., Penalver M. Primary malignant melanoma of the uterine cervix: case report and review of the literature. *Prim Care Update Ob Gyns* 1998;5:159–60.
26. Rohwedder A., Philips B., Malfetano J. et al. Vulvar malignant melanoma associated with human papillomavirus DNA: report of two cases and review of literature. *Am J Dermatopathol* 2002;24:230–40.
27. Omholt K., Grafstrom E., Kanter Lewensohn L. KIT pathway alterations in mucosal melanomas of the vulva and other sites. *Clin Cancer Res* 2001;17:3933–42.
28. Aulmann S., Sinn H.P., Penzel R. et al. Comparison of molecular abnormalities in vulvar and vaginal melanomas. *Mod Pathol* 2014;27:1386–93.
29. Mordel N., Mor-Yosef S., Ben-Baruch N., Anteby S.O. Malignant melanoma of the uterine cervix: case report and review of the literature. *Gynecol Oncol* 1989;32:375–80.
30. An J., Li B., Wu L. et al. Primary malignant amelanotic melanoma of the female genital tract: report of two cases and review of literature. *Melanoma Res* 2009;19:267–70.
31. Noguchi T., Ota N., Mabuchi Y. et al. A case of malignant melanoma of the uterine cervix with disseminated metastases throughout the vaginal wall.

- Case Rep Obstet Gynecol 2017; (2017):5656340.
32. Norris H.J., Taylor H.B. Melanomas of the vagina. *Am J Clin Pathol* 1966;46:420–6.
 33. Gleason B.G., Hirsch M.N., Nucci M.R. et al. Atypical genital nevi. A clinicopathologic analysis of 56 cases. *Am J Surg Pathol* 2008;32:51–7.
 34. 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;123:1333–44.
 35. Sugiyama V.E., Chan J.K., Kapp D.S. Management of melanomas of the female genital tract. *Curr Opin Oncol* 2008;20:565–9.
 36. Leitao Jr.M.M. Management of vulvar and vaginal melanomas: current and future strategies. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2014:e277–81.
 37. Karasawa K., Wakatsuki M., Kato S. et al. Working Group for Gynecological Tumors. Clinical trial of carbon ion radiotherapy for gynecological melanoma. *J Radiat Res* 2014;55:343–50.
 38. Leitao Jr.M.M., Cheng X., Hamilton A.L. et al. Gynecologic Cancer Inter Group (GFIG) consensus review for vulvovaginal melanomas. *Int J Gynecol Cancer* 2014;24 (9 Suppl 3):S117–22.
 39. Janco J.M., Markovic S.N., Weaver A.L. et al. Vulvar and vaginal melanoma: case series and review of current management options including neoadjuvant chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2013;129:533–7.
 40. 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(6):762–71.
 41. Gadducci A., Carinelli S., Guerrieri M.E., Aletti G.D. Melanoma of the lower genital tract: Prognostic factors and treatment modalities. *Gynecol Oncol* 2018;150(1):180–9.
 42. Danish H.H., Patel K.R., Switchenko J.M. et al. The influence of postoperative lymph node radiation therapy on overall survival of patients with stage III melanoma, a National Cancer Database analysis. *Melanoma Res* 2016;26:595–603.
 43. Slingluff C.L., Flaherty K., Posenberg S.A. et al. Cutaneous melanoma. In: *Cancer: Principles and practice of oncology*. 9th edn. Eds.: V.T. DeVita, T.S. Lawrence, S.A. Rosenberg. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2011. Pp. 1643–1691.
 44. Piura B. Management of primary melanoma of the female urogenital tract. *Lancet Oncol* 2008;9:973–81.
 45. Wilson M.A., Schuchter L.M. Chemotherapy for melanoma. *Cancer Treat Res* 2016;167:209–29.
 46. Harting M.S., Kim K.B. Biochemotherapy in patients with advanced vulvovaginal mucosal melanoma. *Melanoma Res* 2004; 14:517–20.
 47. Volpe V.O., Klufas D.M., Hegde U. The new paradigm of systemic therapies for metastatic melanoma. *J Am Acad Dermatol* 2017;77:356–68.
 48. Chapman P.B., Hauschild A., Robert C. et al. BRIM-3 Study Group. Improved survival with vemurafenib in melanoma with *BRAF* V600E mutation. *N Engl J Med* 2011;364:2507–16.

Вклад авторов

К.В. Сафронова, Е.А. Ульрих: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи, обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;

А.С. Артемьева: написание текста рукописи, анализ полученных данных;

А.А. Сидорук, Д.А. Чуглова, К.Е. Хидишян, И.В. Берлев: анализ полученных данных;

Н.А. Микая: получение данных для анализа;

А.Ф. Урманчеева: разработка дизайна исследования, написание текста рукописи.

Authors' contributions

K.V. Safronova, E.A. Ulrikh: developing the research design, article writing, reviewing of publications of the article's theme, analysis of the obtained data;

A.S. Artemyeva: article writing, analysis of the obtained data;

A.A. Sidoruk, D.A. Chuglova, K.E. Khidishyan, I.V. Berlev: analysis of the obtained data;

N.A. Mikaya: obtaining data for analysis;

A.F. Urmancheeva: developing the research design, article writing.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

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