

DOI: 10.18027/2224-5057-2023-13-3s1-32-39

Цитирование: Саевец В. В., Ростовцев Д. М., Мухин А. А., Шаманова А. Ю., Кузьмин Н. К., Таратонов А. В. и соавт. Редкие злокачественные опухоли вульвы: клиника, диагностика, подходы к лечению. Материалы конгресса. Злокачественные опухоли, 2023 (том 13), #3s1, стр. 32–39.

РЕДКИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ ВУЛЬВЫ: КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ

В. В. Саевец^{1,2}, Д. М. Ростовцев¹, А. А. Мухин¹, А. Ю. Шаманова^{1,2}, Н. К. Кузьмин², А. В. Таратонов¹, Л. В. Ярина^{1,2}

¹ ГАУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск, Россия

² ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск, Россия

Для корреспонденции: lalili2013@mail.ru

Рак вульвы (РВ) является редким злокачественным новообразованием среди женщин, доля которого не превышает 4% от всех онкологических заболеваний. Случаи же меланомы, саркомы, герминогенных и себацейных гистологических подтипов РВ встречается крайне редко. Мы обобщили свой опыт и других авторов о клинике, диагностике и подходе к лечению редких злокачественных новообразованиях РВ.

Ключевые слова: рак вульвы, меланома вульвы, саркома вульвы, себацейная карцинома вульвы, герминогенные опухоли вульвы, редкие опухоли.

ВВЕДЕНИЕ

Рак вульвы (РВ) — злокачественное новообразование женщин преимущественно пожилого и старческого возраста с пиком заболеваемости пациенток в возрасте 70–74 года, с долей около 4% случаев РВ в спектре всех онкологических заболеваний [1,2]. Лечение РВ определяется стадией заболевания. По статистическим данным, каждый четвертый пациент с злокачественными новообразованиями (ЗНО) в Европе страдает редким видом ЗНО, что приводит к необходимости применения персонализированного подхода [3].

К редким злокачественным новообразованиям вульвы относятся: меланома и саркома вульвы, герминогенные опухоли, карцинома сальных желез. Основными хирургическими подходами к лечению местно-распространенного РВ являются широкое иссечение опухоли или вульвэктомия с пахово-бедренной лимфаденэктомией. Альтернативой лимфаденэктомии является определение сигнального лимфатического узла (СЛУ) [4]. Однако, из-за ограниченных данных о редких опухолях вульвы мало что известно о надлежащем лечении и прогнозе при данных ЗНО.

ЗНО НЕЙРОЭКТОДЕРМАЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ. МЕЛАНОМА ВУЛЬВЫ

Меланома вульвы (МВ) встречается до 0,2% на 100 000 женщин в год. Средний возраст больных от 50 до 80 лет [5–8], однако есть данные о единичных

случаях МВ в педиатрической практике, где в популяции многие авторы описывают связь между склероатрофическим лишаем и МВ [9].

За последние несколько десятилетий заболеваемость меланомой возросла и по оценкам Американского онкологического общества в 2022 году будет зарегистрировано более 95 000 новых диагнозов и более 7500 смертей от меланомы [10]. Наиболее часто меланома поражает кожу и придатки, сосудистые оболочки полости рта, желудочно-кишечного тракта, а также кожу и слизистые наружных половых органов [11]. Существует большая разница между различными типами меланомы с точки зрения течения заболевания, генетического профиля, стадии процесса, подходов к лечению [12]. Существуют также различия между меланомами слизистой оболочки и кожи. Среди них МВ является самым редким подтипом. С учетом того, что МВ крайне редкая патология в литературе отсутствуют научно обоснованные рекомендации по лечению, а присутствуют лишь литературные данные, которые включают в себя клинические случаи МВ.

Факторы риска МВ неизвестны. Нет связи между развитием папилломавирусной инфекции и МВ.

Вульва является наиболее частой локализацией меланомы женских половых путей несмотря на то, что данная локализация составляет всего 1–2% от всех локализаций меланомы [12]. С учетом того, что МВ не является зоной воздействия солнечных лучей, было высказано предположение, что ультрафиолетовое излучение может участвовать в модификации иммунитета, что приводит к раз-



Рисунок 1. Меланома вульвы. Пигментированное узловое образование серо-черного цвета больших половых губ. Макроскопический вид.



Рисунок 2. Меланома вульвы. Пигментированное образование серо-коричневого цвета малой половой губы, смешанный подтип: мукозальная лентигинозная и нодулярная (узловая). Макроскопический вид.

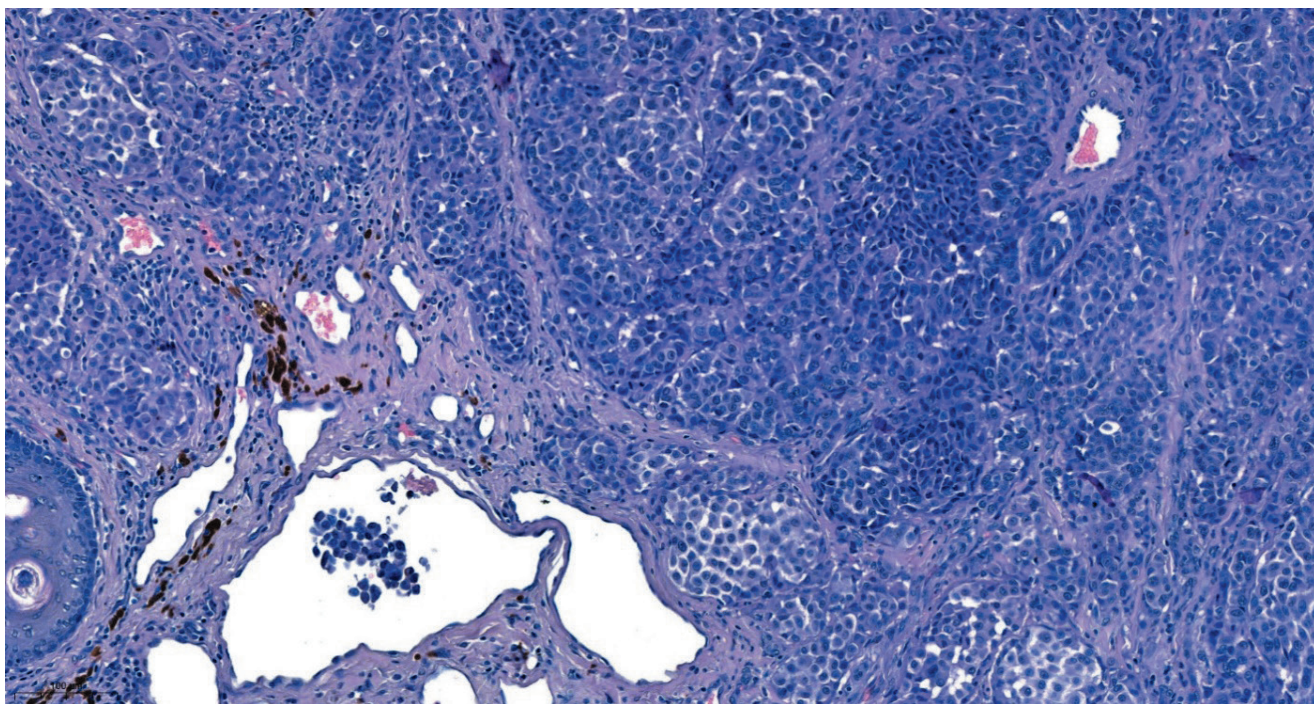


Рисунок 3. Меланома вульвы. Клетки опухоли разной формы, полигональные, ядра угловатые, множественные фигуры митозов, цитоплазма клеток не содержит пигмент меланин. Периваскулярный рост опухоли, опухолевый эмбол в сосуде. Окраска гематоксилин и эозин, увеличение 15х.

витию онкогенных путей и создает подходящую среду для развития МВ независимо от воздействия солнца [13]. Возникновение меланомы, как и других видов рака, связано с воздействием на пациента различных факторов, в том числе факторов окружающей среды, что является пусковым механизмом онкогенеза [14–15]. Имеется теория, что одиночный меланоцит может спонтанно промотировать канцерогенез [16–17].

Меланома кожи и слизистой оболочки различны и МВ, по-видимому, отличается от обеих, особенно по молекулярному профилю [12]. До внедрения секвенирования следующего поколения (NGS) геномный профиль МВ характеризовался мутацией KIT и NRAS [18–22], тогда как мутация BRAF стала чаще обнаруживаться после внедрения технологий NGS.

При МВ часто наблюдается мутация KIT, которая имеет важное значение для выявления резистентности к платиносодержащим препаратам. Маркеры контрольных точек иммунитета — PD-1 и PDL-1, которые позволяют выявить мишени для лечения меланомы кожи, при МВ экспрессируются редко [23–28].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДИАГНОСТИКА

МВ встречается на больших и малых половых губах, капюшоне клитора. Слизистая оболочка вульвы является наиболее частой локализацией МВ, за ней следует кожа, лишь 13% МВ затрагивают волосистую часть кожи [29]. Симптомы МВ неспецифичны: частый признак — это зуд вульвы, преимущественно ночной, кровотечение в области образования, пальпаторно определяемое образование в области наружных половых органов и паховая лимфаденопатия [30]. Критерии «ABCDE» могут быть полезны при клинической оценке предполагаемого пигментного поражения: следует оценить асимметрию, неравномерность границ, цвет, диаметр и размер образования [31]. Амеланотический тип МВ не имеет типичного темного цвета, и его можно спутать с карциномой вульвы. Данный тип МВ встречается у женщин в постменопаузе в 2–10% случаев всех МВ [32,33].

ПАТОМОРФОЛОГИЯ

Наиболее часто встречаемым гистопатологическим подтипом при МВ является мукозальная МВ с поражением вульвы и влагалища, и крайне редко шейки матки. Выделяют подтипы: мукозальная лентигинозная МВ, десмопластическая и нодулярная (узловая) (рис. 1–2). При этом, около 12% МВ сложно отнести к тому или иному подтипу [34]. Злокачественные клетки МВ формируют гнезда и цепочки инвазивного роста [30], часто с Педжетоидноподобной морфологией в пределах эпителия. Часто наблюдаются поверхностные изъязвления опухоли. Беспигментные МВ характеризуются преобладанием плеоморфными или смешанными плеоморфными клетками, с веретенноклеточным компонентом с минимальным количеством гранул

меланина в цитоплазме клеток опухоли или его полным отсутствием (рис. 3) [35]. Для диагностики МВ в ряде случаях необходимо проведение иммуногистохимического исследования (ИГХ) с маркерами Melan A, HMB-45, S-100, Виментина, [32]. Микростадирование МВ проводится в соответствии с градацией по Кларку, Бреслоу, тогда как макростадирование меланомы соответствует критериям восьмого издания руководства по стадированию ЗНО Американского объединенного комитета по злокачественным опухолям (American Joint Committee on Cancer, AJCC) [41]. В консенсусном обзоре Международной группы по гинекологическим ЗНО (Gynecologic Cancer Inter Group, GCIG) [8] глубина Бреслоу упоминается только как метод микростадирования.

ЛЕЧЕНИЕ

При местно-распространенной форме МВ основным подходом к лечению является хирургический в объеме вульвэктомии или широкого иссечения опухоли с биопсией сторожевого лимфатического узла (БСЛУ). В проведенных исследованиях радикальная вульвэктомия с пахово-бедренной лимфаденэктомией по медиане ОВ сопоставима с широким иссечением опухоли с определением БСЛУ [6,36,37,38]. Более того, радикальная операция с выполнением лимфаденэктомии и вульвэктомии имеет более высокий уровень осложнений, таких как инфицирование послеоперационной раны, длительную лимфорею, лимфостаз [38,39]. Широкое иссечение с БСЛУ является

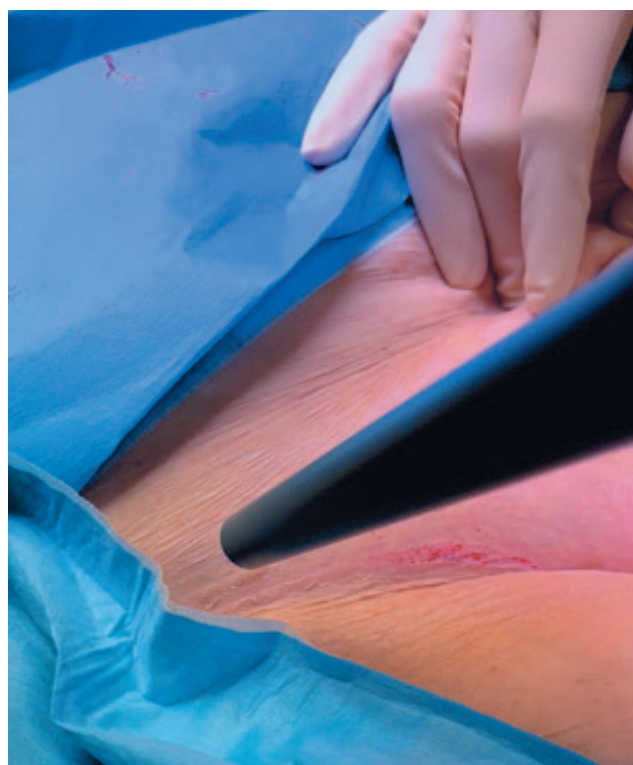


Рисунок 4. Определение области БСЛУ гамма-датчиком.

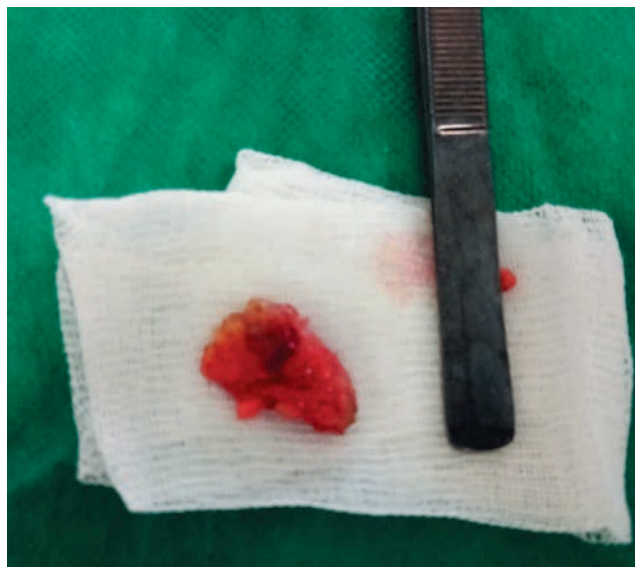


Рисунок 5. Удаленный сигнальный лимфатический узел.



Рисунок 6. Состояние после БЛУ с двух сторон.

методом выбора при лечении МВ. Оптимальными границами для иссечения МВ с толщиной опухоли по Бреслоу более 1 мм являются отступ от опухоли 1–2 см и глубина и не менее 1 см [40].

С целью определения БЛУ наиболее часто в рутинной клинической практике используется радиофармпрепарат (РФП): технеций или нанотоп. В 4 точки по периметру образования с отступом 3–5 мм вводят по 0,2 мл РФП (всего 0,8 мл, 180 МБк). Через 60 минут выполняется

планарная сцинтиграфия. На сцинтиграммах визуализируется СЛУ с накоплением радиоколлоида. При помощи гамма-датчика (Gamma-Finder) со звуковым сигналом, подведенным к коже паховой области, выполняется поиск СЛУ. Зарегистрированный звуковой сигнал указывает на локализацию СЛУ, в проекции которого выполняется кожный разрез с последующим удалением лимфатического узла. В последующем производится при помощи гамма-датчика контроль остаточной радиоактивности в ране и в ложе СЛУ (рис. 4–5).

После идентификации и удаления изолированного СЛУ проводится его срочное интраоперационное гистологическое исследование, послеоперационная рана ушивается послойно (рис. 5–6).

На сегодняшний день не существует четкого алгоритма лечения прогрессирования МВ. Некоторые авторы предлагают индивидуализированную терапию, основанную, прежде всего, на молекулярно-генетическом профиле заболевания [41,42]. Однако роль ингибиторов KIT и BRAF, анти-CTLA и анти-PD1/PD-L1 при рецидивирующем и прогрессирующем заболевании должна стать предметом дальнейших исследований и проспективных испытаний [42].

ПРОГНОЗ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Прогноз у женщины с МВ неблагоприятный. Возраст на момент постановки диагноза общепризнан как независимый прогностический фактор пятилетней общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) [5,43–45]. Важную роль в прогнозе заболевания отводится локализации опухоли. Пациентки с центральным расположением МВ имеют неблагоприятный прогноз с учетом высокого риска поражения паховых и подвздошных лимфатических узлов [46–46]. Пятилетняя ОВ у женщин с метастазами в лимфатические узлы составляет 26,8% против 65,2% у пациенток с непораженной опухолью лимфатическими узлами. Количество пораженных узлов также является важным предиктором прогноза. Пятилетняя ОВ пациенток с МВ при поражении от 1 до 3 лимфатических узлов — 50%, более 3 узлов — 10% [47]. Прогностическим фактором ОВ является стадия заболевания, так общая выживаемость резко снижаются при увеличении стадии опухолевого процесса с 32,3% для I стадии до 4,9% для IV стадии соответственно [31]. Рецидивы при МВ встречаются от 42 до 70% [43,48]

ЗНО МЕЗЕНХИМАЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ. САРКОМЫ ВУЛЬВЫ

Саркомы вульвы (СВ) составляют от 1–3% от всех случаев ЗНО данной локализации [52]. Учитывая редкость СВ, данные о прогнозе, лечении и наиболее преобладающих гистологических вариантах малочисленны. Средний возраст пациенток $45,9 \pm 1,1$ лет. Пятилетняя выживаемость при первичных СВ 77,8%.

Таблица 1. Гистологические варианты саркомы вульвы.

Гистологический вариант	ICD-O coding	N = 315	%
Дерматофибросаркома выбухающая	8832/1	85	27
Лейомиосаркома	8890/3	72	22,9
Недифференцированные саркомы	8805/3	46	14,6
Рабдомиосаркома (альвеолярная, плеоморфная, веретенчатая)	8920/3, 8901/3, 8912/3	18	5,7
Липосаркомы (дифференцированная, миксоидная и другие)	8851/3, 8852/3, 8854/3, 8858/3	16	5,1
Фибросаркома	8810/3	14	4,4
Саркома Юинга	9364/3	5	1,6
Другие		59	18,7

По данным базы «The Surveillance, Epidemiology, and End Results» (SEER) был проведен поиск женщин с диагнозом саркома вульвы в период с 1973 по 2018 год. Отобрали 315 пациентов и проанализировали их сведения: демографические, клинико-патологические, о лечении и информации о выживаемости. Средний возраст пациенток $45,9 \pm 1,1$ лет. Пятилетняя выживаемость при первичных СВ 77,8%. Наиболее распространенными гистологическими подтипами СВ являются дерматофибросаркомы, на них приходится около 27% от всех сарком, реже встречаются лейомиосаркомы — 22,9%, рабдомиосаркомы — 5,7%, липосаркомы — 5,1% (табл. 1) [53].

В 2015 году А.А. Chokoeva с соавторами рассмотрели клиническую картину, патолого-диагностические критерии и прогноз для наиболее распространенных гистологических типов [49,50]. Самое агрессивное течение отмечено у эпителиоидных СВ, а самое благоприятное у липосарком вульвы [51].

С учетом резистентности сарком к химиотерапии и лучевой терапии основным методом лечения является хирургический. В немногочисленных представленных исследованиях большинству пациенток в 92,7% случаев выполнялось хирургическое лечение в объеме вульвэктомии, а пахово-бедренную лимфаденэктомию выполняли в 21,6%. Выживаемость и поражение лимфатических узлов значительно различались в зависимости от гистологического подтипа. Пятилетняя ОВ для дерматофибросарком, липосарком и фибросарком составила 100%, а для злокачественного фиброзного гистиоцита лишь 60,3% и 62,5% при рабдомиосаркоме соответственно. После выполнения лимфаденэктомии во всех случаях фибросарком, липосарком и лейомиосарком поражения лимфатических узлов не зарегистрировано. Однако, при рабдомиосаркоме и злокачественных фиброзных гистиоцитах наблюдались метастазы в паховых лимфатических в 77,8% и 40% соответственно. Данное поражение лимфатических узлов отражалось на прогнозе заболевания, а именно пятилетия ОВ для пациенток с метастазами в лимфатические узлы составила 0%.

Прогностическим фактором при СВ являлся размер первичной опухоли. Так при диаметре опухоли более 5 см. риск местного рецидива был выше в два раза.

Средний возраст пациенток на момент установления диагноза составлял $45,9 \pm 1,1$ года, большинство из них

были женщины со светлым цветом кожи (72,4%), при этом темнокожие женщины встречались реже (19,7%).

Для пациенток с локализованной саркомой вульвы пятилетняя ОВ составила 93,6%. Для пациентов с локальным расположением опухоли и местно-распространенном процессе выживаемость составила 66,5% и 0% соответственно. Пятилетняя ОВ составила 92% для опухолей размером ≤ 5 см и 75% для опухолей размером > 5 см ($p < 0,008$). Поражение лимфатических узлов оказало наибольшее влияние на выживаемость. При отсутствии метастазов в лимфатических узлах 5-летняя ОВ для женщин с саркомой вульвы (СВ) составила 91% и снижалась до 0% при наличии метастазов ($p < 0,001$).

ГЕРМИНОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ ВУЛЬВЫ (ICD-O CODING 9064/3 — ГЕРМИНАЛЬНОКЛЕТОЧНАЯ ОПУХОЛЬ БДУ; 9071/3 — ОПУХОЛЬ ЖЕЛТОЧНОГО МЕШКА)

Литературные данные по описанию герминогенных опухолей (опухоли желточного мешка, ОЖМ) вульвы крайне скудны, описаны лишь единичные случаи. Внегонадные герминогенные опухоли составляют примерно от 1% до 15% всех герминогенных опухолей и наиболее часто наблюдаются в возрасте до 19 лет. Преимущественно локализируются на правой половой губе [54–55].

Наиболее распространенной локализацией является крестцово-копчиковая область, грудная клетка, влагалище и вульва [56–57].

Этиологический фактор до сегодняшнего дня не определен. Патогенетически полагают, что герминогенные опухоли возникают из зародышевых клеток при нарушении их миграции: задержанная миграция или неправильное расположение зародышевых клеток во время эмбриогенеза, обратная миграция зародышевых клеток, аномальная дифференцировка соматических клеток, происхождение от плюрипотентной стволовой клетки, происхождение из остаточной ткани плода после неполного аборта. При этом, клинически значимые молекулярно-генетические особенности отсутствуют. Макроскопически средний размер опухоли около 4 см, с нечеткой границей, плотной консистенции, серо-белого цвета, очагами кровоизлияний и некроза. Данные опухоли имеют различные

паттерны роста. Гистологически ОЖМ это опухоль из примитивных герминально-клеточных элементов. В ОЖМ часто обнаруживают компоненты зрелой тератомы. Опухолевые клетки крупные, с гиперхромными ядрами неправильной формы, контурирующимися ядрышками, просветленной цитоплазмой. Могут определяться PAS-положительные внутриклеточные и внеклеточные гиалиновые включения. При ИГХ-исследовании клетки опухоли экспрессируют маркер АФП (альфафетопротеин), Глипикан-3 (GPC3), SALL4. При этом, информация о клинической значимости показателей АФП в сыворотке крови отсутствует. Стадирование ОЖМ аналогично таковому при раке вульвы. Основной подход к лечению хирургический с проведением адъювантной химиотерапией. Прогноз при данном заболевании благоприятный. Рецидивы наблюдаются чаще в течении первого года после постановки диагноза и сопровождаются метастазами в лимфатические узлы (паховые, тазовые или медиастинальные), кости или легкие/плевру [58,59]

ЗНО ЭПИТЕЛИАЛЬНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ. СЕБАЦЕЙНАЯ КАРЦИНОМА ВУЛЬВЫ (ICD-O CODING 8410/3)

Карцинома сальных желез — редкое злокачественное эпителиальное новообразование кожи, которая чаще всего обнаруживается в периокулярной области [60]. Последняя локализация встречается реже и может поражать область головы, шеи и гениталии. Несмотря на то, что в вульве много сальных желез, себацейная карцинома вульвы встречается особенно редко: в литературе описано всего тринадцать случаев себацейной карциномы (СК) вульвы [61–73].

Патогенез экстраокулярного СК остается недостаточно изученным. Не зарегистрировано ни одного случая, который, был бы связан с ВПЧ-инфекцией. Только два случая, были связаны с болезнью Боуэна и два с тяжелым семейным анамнезом, предполагающим возможный синдром Мьюра-Торре [63,67,69].

Макроскопически образование светло-желтого цвета, плотно-эластичной консистенции с изъязвлением. Гистологическая картина представлена островками роста атипичных клеток с гиперхромными ядрами, вакуолизированной, эозинофильной цитоплазмой, а также различным количеством клеток с просветленной зернистой вакуолизированной цитоплазмой. (Рис. 7)

Ввиду редкости заболевания и малых данных в литературе стандартного подхода к лечению данной патологии нет. При местно-распространенном процессе хирургическое лечение (гемивульвэктомия или вульвэктомия) можно рассматривать как основное. Дополнительное выполнение лимфоденэктомии и ее объем так же остаются дискуссионными, так как метастазирование себацейной карциномы описывалось при опухолях размером от 5 мм. Для избежания всех не желательных осложнений при выполнении лимфоденэктомии, таких как: лимфедема, инфекционные осложнения, лимфоциты, можно рассмотреть выполнение гемивульвэктомии с БСЛУ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Редкие опухоли вульвы, описанные в данной статье, на сегодняшний день не имеют стандартных подходов к лечению. Объемы хирургического вмешательства остаются обсуждаемыми. С целью накопления данных о клинической картине, течении и прогнозе заболевания для формирования лечебных подходов необходимо репортировать в отечественной научной литературе все редких случаях ЗНО вульвы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bethesda M. SEER Cancer Statistics Factsheets : Vulvar Cancer // Tamil Nadu : NIH. – 2021.
2. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М., 2022.
3. Oonk M. H. M. et al. European Society of Gynaecological Oncology Guidelines for the Management of Patients with Vulvar Cancer-Update 2023 // International Journal of Gynecologic Cancer. – 2023. – Т. 33. – №. 7.
4. Vulvar Cancer, Version 1.2023, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. / https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/vulvar.pdf.
5. Sugiyama V. E. et al. Vulvar melanoma : a multivariable analysis of 644 patients // Obstetrics & Gynecology. – 2007. – Т. 110. – №. 2 Part 1. – С. 296–301.
6. Moxley K. M. et al. Malignant melanoma of the vulva : an extension of cutaneous melanoma? // Gynecologic oncology. – 2011. – Т. 122. – №. 3. – С. 612–617.
7. Mehra T. et al. Primary localization and tumor thickness as prognostic factors of survival in patients with mucosal melanoma // PLoS One. – 2014. – Т. 9. – №. 11. – С. e112535.
8. Leitao M. M. et al. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIg) consensus review for vulvovaginal melanomas // International Journal of Gynecologic Cancer. – 2014. – Т. 24. – №. Supp 3.
9. Hassanein A. M. et al. Malignant melanoma associated with lichen sclerosus in the vulva of a 10-year-old // Pediatric dermatology. – 2004. – Т. 21. – №. 4. – С. 473–476.
10. ACS. American Cancer Society—Key Statistic for Melanoma Skin Cancer. Available online: <https://www.cancer.org/cancer/melanoma-skin-cancer/about/key-statistics> (accessed on 21 May 2022).
11. Kibbi N., Kluger H., Choi J. N. Melanoma : clinical presentations // Melanoma. – 2016. – С. 107–129.
12. Swetter S. M. et al. NCCN Guidelines® insights : melanoma : cutaneous, version 2.2021 : featured updates to the NCCN guidelines // Journal of the National Comprehensive Cancer Network. – 2021. – Т. 19. – №. 4. – С. 364–376.
13. Stang A. et al. Population-based incidence rates of malignant melanoma of the vulva in Germany // Gynecologic oncology. – 2005. – Т. 96. – №. 1. – С. 216–221.
14. You J. S., Jones P. A. Cancer genetics and epigenetics : two sides of the same coin? // Cancer cell. – 2012. – Т. 22. – №. 1. – С. 9–20.

15. Dobrică E. C. et al. Vulvar and vaginal melanomas—the darker shades of gynecological cancers // *Biomedicines*. – 2021. – Т. 9. – №. 7. – С. 758.
16. Heinzelmann-Schwarz V. A. et al. A clinicopathological review of 33 patients with vulvar melanoma identifies c-KIT as a prognostic marker // *International journal of molecular medicine*. – 2014. – Т. 33. – №. 4. – С. 784–794.
17. Paolino G. et al. Vitamin D receptor immunohistochemistry variability in sun-exposed and non-sun-exposed melanomas // *Melanoma Research*. – 2017. – Т. 27. – №. 1. – С. 17–23.
18. Tseng D. et al. Oncogenic mutations in melanomas and benign melanocytic nevi of the female genital tract // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2014. – Т. 71. – №. 2. – С. 229–236.
19. Jiveskog S. et al. N-ras mutations are common in melanomas from sun-exposed skin of humans but rare in mucosal membranes or unexposed skin // *Journal of investigative dermatology*. – 1998. – Т. 111. – №. 5. – С. 757–761.
20. Torres-Cabala C. A. et al. Correlation between KIT expression and KIT mutation in melanoma: a study of 173 cases with emphasis on the acral-lentiginous / mucosal type // *Modern pathology*. – 2009. – Т. 22. – №. 11. – С. 1446–1456.
21. Omholt K. et al. KIT pathway alterations in mucosal melanomas of the vulva and other sites // *Clinical cancer research*. – 2011. – Т. 17. – №. 12. – С. 3933–3942.
22. Schoenewolf N. L. et al. Sinonasal, genital and acrolentiginous melanomas show distinct characteristics of KIT expression and mutations // *European journal of cancer*. – 2012. – Т. 48. – №. 12. – С. 1842–1852.
23. Hou J. Y. 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. – Т. 123. – №. 8. – С. 1333–1344.
24. Wylomanski S. et al. BRAF mutations might be more common than supposed in vulvar melanomas // *Experimental dermatology*. – 2018. – Т. 27. – №. 2. – С. 210–213.
25. Saleh B. et al. Frequent PD-L1 expression in malignant melanomas of the vulva // *International Journal of Gynecological Pathology*. – 2018. – Т. 37. – №. 5. – С. 477–481.
26. Randic T. et al. NRAS mutant melanoma: Towards better therapies // *Cancer treatment reviews*. – 2021. – Т. 99. – С. 102238.
27. Tseng D. et al. Oncogenic mutations in melanomas and benign melanocytic nevi of the female genital tract // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2014. – Т. 71. – №. 2. – С. 229–236.
28. Grill C., Larue L. NRAS, NRAS, which mutation is fairest of them all? // *Journal of Investigative Dermatology*. – 2016. – Т. 136. – №. 10. – С. 1936–1938.
29. Ragnarsson-Olding B. K. Primary malignant melanoma of the vulva an aggressive tumor for modeling the genesis of non-UV light-associated melanomas // *Acta Oncologica*. – 2004. – Т. 43. – №. 5. – С. 421–435.
30. Murzaku E. C. et al. Vulvar nevi, melanosis, and melanoma: an epidemiologic, clinical, and histopathologic review // *Journal of the American Academy of Dermatology*. – 2014. – Т. 71. – №. 6. – С. 1241–1249.
31. Wohlmuth C., Wohlmuth-Wieser I. Vulvar melanoma: molecular characteristics, diagnosis, surgical management, and medical treatment // *American Journal of Clinical Dermatology*. – 2021. – Т. 22. – №. 5. – С. 639–651.
32. An J. et al. Primary malignant amelanotic melanoma of the female genital tract: report of two cases and review of literature // *Melanoma research*. – 2009. – Т. 19. – №. 4. – С. 267–270.
33. Baderca F. et al. Amelanotic vulvar melanoma: case report and review of the literature // *Rom J Morphol Embryol*. – 2008. – Т. 49. – №. 2. – С. 219–228.
34. Ragnarsson-Olding B. K. et al. Malignant melanoma of the vulva in a nationwide, 25-year study of 219 Swedish females: clinical observations and histopathologic features // *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. – 1999. – Т. 86. – №. 7. – С. 1273–1284.
35. Brenn T. Atypical genital nevus // *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. – 2011. – Т. 135. – №. 3. – С. 317–320.
36. Ditto A. et al. Surgical management and prognostic factors of vulvovaginal melanoma // *Journal of lower genital tract disease*. – 2016. – Т. 20. – №. 3. – С. e24–e29.
37. Lotem M. et al. Mucosal melanoma of the female genital tract is a multifocal disorder // *Gynecologic oncology*. – 2003. – Т. 88. – №. 1. – С. 45–50.
38. Vitale S. G. et al. Recent trends in surgical and reconstructive management of vulvar cancer: review of literature // *Updates in surgery*. – 2015. – Т. 67. – С. 367–371.
39. Gaarenstroom K. N. et al. Postoperative complications after vulvectomy and inguinofemoral lymphadenectomy using separate groin incisions // *International Journal of Gynecologic Cancer*. – 2003. – Т. 13. – №. 4.
40. Gadducci A. et al. Melanoma of the lower genital tract: Prognostic factors and treatment modalities // *Gynecologic Oncology*. – 2018. – Т. 150. – №. 1. – С. 180–189.
41. Boer F. L. et al. Vulvar malignant melanoma: Pathogenesis, clinical behaviour and management: Review of the literature // *Cancer Treatment Reviews*. – 2019. – Т. 73. – С. 91–103.
42. Smith H. G. et al. Ano-uro-genital mucosal melanoma UK national guidelines // *European Journal of Cancer*. – 2020. – Т. 135. – С. 22–30.
43. Iacoponi S. et al. Prognostic factors of recurrence and survival in vulvar melanoma: subgroup analysis of the VULvar CANcer study // *International Journal of Gynecologic Cancer*. – 2016. – Т. 26. – №. 7.
44. Nagarajan P. et al. Tumor thickness and mitotic rate robustly predict melanoma-specific survival in patients with primary vulvar melanoma: a retrospective review of 100 cases // *Clinical Cancer Research*. – 2017. – Т. 23. – №. 8. – С. 2093–2104.
45. Sanchez A. et al. Primary genitourinary melanoma: epidemiology and disease-specific survival in a large population-based cohort // *Urologic Oncology: Seminars and Original Investigations*. – Elsevier, 2016. – Т. 34. – №. 4. – С. 166. e7–166. e14.
46. Scheistrøen M. et al. Malignant melanoma of the vulva. Evaluation of prognostic factors with emphasis on DNA ploidy in 75 patients // *Cancer*. – 1995. – Т. 75. – №. 1. – С. 72–80.
47. Raspagliesi F. et al. Prognostic indicators in melanoma of the vulva // *Annals of surgical oncology*. – 2000. – Т. 7. – С. 738–742.

48. Irvin Jr W. P. et al. Vulvar melanoma : a retrospective analysis and literature review // *Gynecologic Oncology* .– 2001 .– Т. 83 .– №. 3 .– С. 457–465.
49. Chokoeva A. A. et al. Vulvar sarcomas : short guideline for histopathological recognition and clinical management. Part 2 // *International Journal of Immunopathology and Pharmacology* .– 2015 .– Т. 28 .– №. 2 .– С. 178–186.
50. Chokoeva A. A. et al. Vulvar sarcomas : short guideline for histopathological recognition and clinical management. Part 1 // *International journal of immunopathology and pharmacology* .– 2015 .– Т. 28 .– №. 2 .– С. 168–177.
51. Nucci M. R., Fletcher C. D. M. Liposarcoma (Atypical Lipomatous Tumors) of the Vulva A Clinicopathologic Study of Six Cases // *International journal of gynecological pathology* .– 1998 .– Т. 17 .– №. 1 .– С. 17–23.
52. Magné N. et al. Sarcoma of vulva, vagina and ovary // *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* .– 2011 .– Т. 25 .– №. 6 .– С. 797–801.
53. Johnson S. et al. Vulvar sarcoma outcomes by histologic subtype : a Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) database review // *International Journal of Gynecologic Cancer* .– 2020 .– Т. 30 .– №. 8.
54. Nogales F. F., Preda O., Nicolae A. Yolk sac tumours revisited. A review of their many faces and names // *Histopathology* .– 2012 .– Т. 60 .– №. 7 .– С. 1023–1033.
55. JK M. C. K. Heerema-M cKenney A, Rouse RV. Extragonadal germ cell tumors : A review with emphasis on pathologic features, clinical prognostic variables, and differential diagnostic considerations // *Adv Anat Pathol* .– 2007 .– Т. 14 .– №. 2 .– С. 69–92.
56. Clement P. B., Young R. H., Scully R. E. Extraovarian pelvic yolk sac tumors // *Cancer* .– 1988 .– Т. 62 .– №. 3 .– С. 620–626.
57. Dede M. et al. Extragonadal yolk sac tumor in pelvic localization. A case report and literature review // *Gynecologic oncology* .– 2004 .– Т. 92 .– №. 3 .– С. 989–991.
58. Xu W. et al. Vulvar yolk sac tumor diagnosed during pregnancy, with recurrence during subsequent second pregnancy // *Gynecologic Oncology Reports* .– 2015 .– Т. 12 .– С. 67.
59. Euscher E. D. Unusual presentations of gynecologic tumors : extragonadal yolk sac tumor of the vulva // *Archives of pathology & laboratory medicine* .– 2017 .– Т. 141 .– №. 2 .– С. 293–297.
60. Ламоткин И.А. Онкодерматология. [Электронный ресурс] : атлас : учебное пособие .– Эл. изд .– М. : Лаборатория знаний, 2021. Режим доступа: <http://client.studmedlib.ru/book/ISBN9785932085561.html>.
61. Rulon D. B., Helwig E. B. Cutaneous sebaceous neoplasms // *Cancer* .– 1974 .– Т. 33 .– №. 1 .– С. 82–102.
62. Pusiol T., Morichetti D., Zorzi M. G. Sebaceous carcinoma of the vulva : critical approach to grading and review of the literature // *Pathologica* .– 2011 .– Т. 103 .– №. 3 .– С. 64–67.
63. Carlson J. W. et al. Sebaceous carcinoma of the vulva : a case report and review of the literature // *Gynecologic oncology* .– 1996 .– Т. 60 .– №. 3 .– С. 489–491.
64. Thakur B. K. et al. Multifocal sebaceous carcinoma of the vulva // *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology* .– 2017 .– Т. 83 .– С. 221.
65. Sullivan S. A. et al. Sebaceous carcinoma of the vulva : A case report and review of the literature // *Gynecologic Oncology Reports* .– 2016 .– Т. 18 .– С. 40.
66. Yam P. et al. M363 SEBACEOUS CARCINOMA OF THE VULVA A RARE TUMOR OF VULVA // *International Journal of Gynecology and Obstetrics* .– 2012 .– Т. 119 .– №. 3 .– С. 6.
67. Escalonilla P. et al. Sebaceous carcinoma of the vulva // *The American journal of dermatopathology* .– 1999 .– Т. 21 .– №. 5 .– С. 468.
68. Kawamoto M. et al. Sebaceous carcinoma of the vulva // *Pathology international* .– 1995 .– Т. 45 .– №. 10 .– С. 767–773.
69. Jacobs D. M., Sandles L. G., Leboit P. E. Sebaceous carcinoma arising from Bowen's disease of the vulva // *Archives of dermatology* .– 1986 .– Т. 122 .– №. 10 .– С. 1191–1193.
70. Ikuse S. A case of sebaceous carcinoma // *Jpn. J. Dermatol* .– 1976 .– Т. 86 .– С. 783.
71. Alharthi H. et al. Sebaceous carcinoma of the vulva : a case report and review of the literature // *Avicenna Journal of Medicine* .– 2021 .– Т. 11 .– №. 01 .– С. 49–53.
72. Yamamoto A. et al. Sebaceous carcinoma of the vulva treated with sentinel lymph node biopsy : a case report and literature review // *International Cancer Conference Journal* .– Singapore : Springer Singapore, 2021 .– Т. 10 .– №. 3 .– С. 239–243.
73. Khan Z. et al. Sebaceous carcinoma of the vulva // *BJOG (Oxford. Print)* .– 2003 .– Т. 110 .– №. 2 .– С. 227–228.