

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s1-19-25>



Меланома слизистых оболочек органов пищеварения

К.С. Титов^{1,2}, В.М. Хомяков³, А.П. Поляков^{3,4}, А.Б. Рябов^{2,3}, А.В. Лунина¹, Д.Н. Греков^{1,5}, С.С. Лебедев^{1,5}, А.А. Степанова³

¹ ГБУЗ «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина ДЗМ»; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 5;

² ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов имени Патриса Лумумбы», Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

³ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д., 3;

⁴ ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский университет), Россия, 119991 Москва, ул. Трубецкая, 8/2;

⁵ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

Для корреспонденции: Анастасия Владимировна Лунина lavdora2.0@gmail.com

Меланома до 90% случаев поражает кожный покров и гораздо реже слизистые оболочки (2–3%). Меланомы слизистых оболочек органов головы и шеи составляют около 0,7–3,8% от всех меланом и локализуются в околоносовых пазухах, полости рта, глотке, гортани. Они ассоциируются с очень неблагоприятным клиническим исходом и обладают высоким метастатическим потенциалом. Выбор тактики неoadъювантной и адъювантной лекарственной терапии остается открытым, в связи отсутствием достаточного количества исследований, подтверждающих их эффективность. Меланома также может возникать на слизистой оболочке практически любого отдела желудочно-кишечного тракта, также нередко рассматривается и как метастаз меланомы кожи или метастаз меланомы без выявленного первичного очага. При этом истинные первичные меланомы слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта по частоте встречаемости располагаются следующим образом: анальный канал (31,4%), прямая кишка (22,2%), ротоглотка (32,8%), пищевод (5,9%), желудок (2,7%), тонкая кишка (2,3%) и ободочная кишка (0,9%). Факторы риска развития меланомы слизистых оболочек на сегодняшний день остаются неизвестными и не существует четких алгоритмов диагностики и лечения первичных меланом желудочно-кишечного тракта. В данной статье представлен обзор литературы по современным подходам к диагностике и лечению меланом слизистых оболочек.

Ключевые слова: меланома слизистых оболочек, меланома слизистых оболочек органов головы и шеи, меланома слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта

Для цитирования: Титов К.С., Хомяков В.М., Поляков А.П. и соавт. Меланома слизистых оболочек органов пищеварения. Злокачественные опухоли 2024;14(3s1):19–25. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-3s1-19-25>

ВВЕДЕНИЕ

Меланома — это неэпителиальная злокачественная опухоль, развивающаяся из трансформированных меланоцитов. Меланома в большинстве случаев (до 90%) поражает кожный покров и реже слизистые оболочки (до 2–3%). Меланомы слизистых оболочек (МСО) были описаны в 1859 г. К.О. Вебером и с тех пор рассматриваются как редко встречающиеся опухоли [1,2]. Чаще всего локализуются в области верхних дыхательных и пищеварительных путей, а именно — в околоносовых пазухах и полости рта [3–15]. Первичные МСО головы и шеи составляют около 0,7–3,8% всех меланом и локализуются в околоносовых пазухах, полости рта, глотке, гортани [2,4–6,15–18]. МСОГШ ассоциируются с плохим клиническим исходом и обладают высоким метастатическим потенциалом, 5-летняя безрецидивная выживаемость составляет от 0 до 20% [8–15]. Первичная меланома

желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) является орфанной опухолью, на ее долю приходится примерно 1% от числа всех диагностируемых в мире случаев меланом слизистых оболочек и чаще всего рассматривается, как метастаз меланомы без выявленного первичного очага, вероятнее всего полностью регрессировавшей меланомы кожи [1,2]. По оценкам Американского ракового общества, ежегодно в США регистрируют около 659 случаев первичных меланом желудочно-кишечного тракта, что составляет 0,47 случаев на 1.000.000 человек [3]. Наиболее часто меланомой ЖКТ болевают представители европейской расы, среди которых заболеваемость составляет 95%. Пик заболеваемости первичной меланомой ЖКТ приходится на 75 лет [5]. Меланома может образовываться на слизистой оболочке любого отдела желудочно-кишечного тракта. По распространенности истинные первичные меланомы ЖКТ располагаются следующим образом: анальный канал (31,4%), прямая кишка (22,2%), ротоглотка (32,8%), пищевод (5,9%),

желудок (2,7%), тонкая кишка (2,3%) и ободочная кишка (0,9%) [5]. Наиболее часто меланома ЖКТ метастазирует в легкие (54%), печень (35%) и кости (25%) [6].

Факторы риска развития меланомы ЖКТ на сегодняшний день остаются не известными. На данный момент не существует алгоритмов диагностики и лечения первичных меланом желудочно-кишечного тракта. При первичных меланомах ЖКТ 5-ти летняя выживаемость составляет 25% и медиана выживаемости 17 месяцев [5,7].

МЕЛАНОМА РОТОВОЙ ПОЛОСТИ И ГЛОТКИ

Меланомы СО полости рта составляют 0,2–8,0% всех меланом [12,19–24] и 0,5% всех злокачественных новообразований полости рта [16,19–21]. Пик заболевания приходится на 60 лет, распределение показателей между мужчинами и женщинами — 1:1 [5,19,21,22]. По данным исследований, меланомы этой локализации имеют более агрессивное клиническое течение и ассоциируются с более неблагоприятным прогнозом по сравнению с меланомой кожи [5,20,21]. На ранних стадиях заболевание протекает бессимптомно и часто диагностируется на поздних стадиях, когда появляются такие симптомы, как боль, изъязвление и кровоточивость [20,22,24].

Первичный очаг данной меланомы может быть поверхностным или узловым и иметь различную окраску: от коричневой или черной до синей и красной [21,23]. На слизистой оболочке твердого неба и альвеолярного отростка, локализуются до 80% подобных меланом, которые характеризуются быстрой инвазией в костные структуры. Другие локализации включают слизистую оболочку щеки, губы, дна полости рта и языка [5,28,19–21,23]. Пигментные меланомы обнаруживаются в 90% случаев [23–25]. Классификации, наиболее часто используемые для оценки прогноза меланомы кожи (по Clark, Breslow), к сожалению, не могут быть использованы ввиду анатомо-топографических и гистологических особенностей [26,27].

При меланоме слизистых оболочек полости рта и ротоглотки при стадии T3a–4N0 у пациентов рекомендуется на первом этапе выполнение оперативного вмешательства в объеме удаления первичной опухоли и профилактической шейной лимфодиссекции с ипсилатеральной стороны. На втором этапе — лучевая терапия на область первичной опухоли и зоны регионарного метастазирования (70–72 Гр на область резидуальной опухоли, 65–70 Гр на зоны высокого риска рецидива и 50–55 Гр на зоны низкого риска рецидива). При стадии T3a–4aN1 рекомендуется на первом этапе лечения выполнение оперативного вмешательства пациентам в объеме удаления первичной опухоли и фасциально-фулярного иссечения клетчатки шеи на ипсилатеральной стороне или двух сторон при двустороннем поражении. На втором этапе лечения — лучевая терапия на область первичной опухоли и зоны регионарного метастазирования (70–72 Гр на область резидуальной опухоли, 65–70 Гр на зоны высокого риска рецидива и 50–55 Гр на зоны низкого риска рецидива).

Всех пациентов с меланомой слизистых оболочек органов головы и шеи до лечения должен оценивать хирург-онколог, специализирующийся на опухолях головы и шеи. По возможности необходимо выполнить удаление первичной опухоли единым блоком. Необходимо планировать хирургическое удаление в зависимости от степени распространения первичной опухоли, установленной при клиническом исследовании, и тщательной интерпретации соответствующих радиографических снимков. Подтверждено, что для получения ткани, свободной от опухоли, полезна диагностика проксимального и дистального краев нерва методом замороженных срезов (срочное патологоанатомическое исследование биопсийного материала). Адекватное вмешательство может потребовать выполнения краевой, плоскостной или сагиттальной резекции подлежащих костных структур при опухолях, поражающих надкостницу или прилежащих к ней. Резекция костей показана при массивной инфильтрации опухолью надкостницы кости (что определяется при фиксации к ней опухоли) или при обнаружении во время операции либо при полном дооперационном обследовании признаков прямого прорастания кости опухолью. Шейную диссекцию необходимо ориентировать или выполнять срезы по порядку для определения уровня лимфоузлов, включенных в зону диссекции.

МЕЛАНОМА ПИЩЕВОДА, ЖЕЛУДКА И ТОНКОЙ КИШКИ

Меланома СО пищевода — крайне редкий вариант злокачественной опухоли, составляющий не более 0,01–0,02% всех злокачественных опухолей пищевода и до 0,5% в структуре меланом внекожной локализации [29–32]. Заболевание встречается чаще у лиц мужского пола, соотношение мужчин и женщин составляет 2,17 к 1 [33,34]. Прогноз при первичной меланоме пищевода крайне неблагоприятный. По данным публикаций различных серий 5-летняя выживаемость варьирует от 4 до 37%. В публикациях последних лет встречаются и более высокие показатели выживаемости, что связано с преобладанием I стадии в подобных выборках [35–38]. В настоящее время специальная система стадирования при меланоме пищевода не разработана. На практике используют TNM (AJCC) для рака пищевода, которая достаточно точно коррелирует с общей и безрецидивной выживаемостью. По данным ряда публикаций TNM стадия при меланоме пищевода является независимым прогностическим фактором [39,40].

Хирургическое вмешательство с расширенной лимфодиссекцией является стандартным подходом при лечении резектабельных форм меланомы пищевода. Некоторые авторы приводят данные об эффективности адъювантной и неоадъювантной терапии, однако, на сегодняшний день недостаточно информации по этому вопросу [41,42]. Iwasaki и соавторы провели многофакторный анализ серии из 48 оперированных пациентов с первич-

ной меланомой пищевода. Было показано, что размер опухоли, глубина инвазии и TNM стадия достоверно ассоциировались с прогнозом пациентов с меланомой пищевода. В частности, прогноз больных с TNM стадиями II и III был достоверно хуже, чем при первой стадии. Интересно тот факт, что наличие или отсутствие лимфогенных метастазов не оказало достоверного влияния на прогноз. Многофакторный анализ показал, что размер опухоли (> 5 см), глубина инвазии ($> T2$) достоверно определяют прогноз первичной меланомы пищевода (ПМП). В частности, больные со II и III стадией по TNM живут достоверно меньше, чем больные с I стадией ($P < 0.001$). Таким образом, стадия TNM является независимым фактором прогноза. Между тем, выживаемость больных с наличием или отсутствием лимфогенных метастазов существенно не отличалась [43].

Наиболее крупная серия была опубликована китайскими исследователями. Она включала 76 пациентов ПМП, проходивших лечение в Peking University Cancer Hospital с 2008 по 2017 года [34]. На момент постановки диагноза 44,7% больных имелся локализованный процесс, у 8% — были выявлены регионарные метастазы, а у 18,4% — отдаленные метастазы. 77,6% больных были оперированы в объеме эзофагэктомии с медиастинальной и абдоминальной лимфодиссекцией. Рецидив заболевания развился у 90% больных, из них у 85% диагностированы отдаленные метастазы. Медиана безрецидивной выживаемости составила всего 4,5 мес.

Отдельно была проанализирована группа больных ПМП, которым проводили только системную терапию (IV стадия или нерезектабельный процесс). Наилучшие результаты получены в группе из 12 больных, получавших иммунотерапию. Частота объективного ответа составила 75%, а медиана общей выживаемости в этой группе не была достигнута [34].

Меланом желудка — крайне редкая опухоль с высоким потенциалом злокачественности. В связи со значительным преобладанием метастатических опухолей в структуре меланом желудочно-кишечного тракта, диагноз первичной меланомы ставится методом исключения при отсутствии анамнестических и клинических данных за наличие первичного очага в других органах или коже [44], на ее долю приходится лишь 2,7% [45,46]. Среди заболевших преобладают лица мужского пола, пик заболеваемости приходится на шестую декаду жизни. Предложено две основные теории, объясняющие развитие первичной меланомы в слизистой оболочке желудка в отсутствие там меланоцитов. Первая теория предполагает эктопическую миграцию меланобластов нервного гребня в слизистую оболочку ЖКТ через пупочно-кишечный проток в процессе эмбриогенеза [47]. Вторая теория заключается в дифференцировке нейроэндокринных клеток слизистой оболочки желудка в меланоциты [48,49]. Первичная диагностика базируется на результатах эндоскопического исследования с обязательной оценкой кожи, видимых слизистых и офтальмологическим обследованием для исключения вторичного поражения. [50,51,52,53]. В отличие

от рака желудка и меланомы кожи, отдельная система стадирования для меланомы желудка не разработана. При планировании обследования и последующем наблюдении ориентируются на рекомендации, посвященные диагностике и лечению меланомы кожи [54]. Schizas D. и соавторы провели систематический обзор публикаций за период с 1951 по 2019 годы, посвященных первичной меланоме желудка и отобрали для анализа 25 клинических наблюдений, которые соответствовали критериям отбора [55]. По локализации опухоли в желудке пациенты распределились следующим образом — тело желудка (54,2%), кардия (20,8%), антральный отдел (16,5), дно желудка (8,3%). Все больные были подвергнуты хирургическому лечению, которое заключалось в гастрэктомии (48%) или субтотальной резекции желудка (52%), включая и лапароскопические операции. Треть пациентов получила адъювантную терапию, в том числе иммунотерапию (25%). Медиана безрецидивной выживаемости составила 5 мес. и 75% пациентов с рецидивом были прооперированы повторно. Пятилетняя выживаемость зафиксирована у 12% больных, что демонстрирует крайне агрессивное течение этой редкой опухоли с неблагоприятным прогнозом. Данных об эффективности адъювантной иммунотерапии в отношении меланомы желудка пока недостаточно, поскольку отмечено, что данные опухоли характеризуются меньшей мутационной нагрузкой и менее выраженной лимфоидной инфильтрацией [56,57].

Первичные меланомы тонкой кишки — крайне редкие опухоли, а вот метастазы меланомы в тонкую кишку являются наиболее частой локализацией среди всех отделов ЖКТ. Наличие меланоцитов в тонкой кишке не обнаружено и поэтому происхождение первичной меланомы на сегодняшний день остается неизвестным. Возможно первичная меланом тонкой кишки имеет происхождение из меланобластов которые мигрируют к дистальному отделу подвздошной кишки через ductus omphalomesentericus [58]. В анализе 18 клинических случаев, наиболее частым расположением первичной меланомы была подвздошная кишка (83%) и 75% пациентов имели метастазы в лимфоузлы брыжейки [59]. Возможные причины агрессивности обусловлены быстрым ростом опухоли при богато развитой сосудистой и лимфатической сети слизистой оболочки тонкой кишки и 5-летняя выживаемость у пациентов с первичной меланомой тонкой кишки составляет не более 10% [60].

МЕЛАНОМА ПРЯМОЙ КИШКИ И АНАЛЬНОГО КАНАЛА

Меланом прямой кишки и анального канала является самой распространенной среди первичных меланом ЖКТ и занимает 3 место по встречаемости после меланомы кожи и глаза. Составляет она 16,5% от всех меланом слизистых оболочек. Наличие меланоцитов в прямой кишке и анальном канале было доказано и чаще всего заболевание возникает у пациентов в возрасте 65–70 лет, с преобладанием

у женщин. За последнее время отмечен рост заболеваемости в 1,5 раза (также, как и у кожной меланомы). Опухоль, как правило, полипоидной формы, безпигментная, реже с пигментацией [61]. При первичной меланоме аноректальной зоны: 5-ти летняя выживаемость 20%, медиана выживаемости составила 20 месяцев [60–61]. На данный момент известно, что применение химиотерапии у больных с первичной меланомой желудочно-кишечного тракта не эффективно [61]. Открытие в меланомах слизистых оболочек активирующий мутации в гене C-KIT дали надежду, что ингибиторы C-KIT (иматиниб), могут быть эффективными опциями лекарственной терапии для пациентов с данной опухолью. Некоторые исследователи сообщили в возможности достижения объективного ответа на терапию C-KIT-ингибиторами у больных с метастатической меланомой слизистых. Hodi с соавторами описали полный ответ на лечение иматинибом в случае мутации в гене C-KIT при меланоме прямой кишки [60–61]. Открытие различных мутаций генов в меланомах приводит к новым

молекулярным классификациям данных опухолей и подходам к таргетной терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный в данной статье обзор литературы раскрывает актуальность вопроса о диагностике и лечении редких форм меланомы — меланомы слизистых оболочек, так как на данный момент существующего количества исследований недостаточно для выработки более четких лечебно-диагностических алгоритмов для пациентов с данным онкологическим заболеванием. Обсуждение тактики лечения пациентов с меланомами СО органов пищеварения обязательно должно вырабатываться на мультидисциплинарном онкологическом консилиуме с участием онкологов-специалистов по лечению опухолей желудочно-кишечного тракта и опухолей головы и шеи.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Nandapalan V., Roland N.J., Helliwell T.R., et al. Mucosal melanoma of the head and neck. Clin Otolaryngol Allied Sci 1998;23(2):107–16. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2273.1998.00099.x>
2. Weber C.O. Surgical experience and research, in addition to interesting observations from the surgical clinic and the protestant hospital bonn. Berlin 1859:304–5
3. McLaughlin C.C., Wu X.C., Jemal A., et al. Incidence of noncutaneous melanomas in the U.S. Cancer 2005;103(5):1000–7. <https://doi.org/10.1002/cncr.20866>
4. Manolidis S., Donald P.J. Malignant mucosal melanoma of the head and neck: review of the literature and report of 14 patients. Cancer 1997;80(8):1373–86. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(19971015\)80:8<1373::aid-cncr3>3.0.co;2-g](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19971015)80:8<1373::aid-cncr3>3.0.co;2-g)
5. Lourenço S.V., Sanguenza M., Sotto M.N. et al. Primary oral mucosal melanoma: a series of 35 new cases from South America. Am J Dermatopathol 2009;31(4):323–330. <https://doi.org/10.1097/DAD.0b013e3181a0d37c>
6. Anderson L.J., Berthelsen A., Hansen H.S. Malignant melanoma of the upper respiratory tract and the oral cavity. J Otolaryngol 1992;21(3):180–5
7. Ross M.I., Henderson M.A. Mucosal melanoma. In: C.M. Balch, A.N. Houghton, A.J. Sober, et al. (eds.). Cutaneous melanoma. St. Louis, 2009. Pp. 337–50
8. Thompson L.D., Wieneke J.A., Miettinen M. Sinonasal tract and nasopharyngeal melanomas: a clinicopathologic study of 115 cases with a proposed staging system. Am J Surg Pathol 2003;27(5):594–611. <https://doi.org/10.1097/00000478-200305000-00004>
9. Patel S.G., Prasad M.L., Escrig M., et al. Primary mucosal malignant melanoma of the head and neck. Head Neck 2002;24(3):247–57. <https://doi.org/10.1002/hed.10019>
10. Owens J.M., Roberts D.B., Myers J.N. The role of postoperative adjuvant radiation therapy in the treatment of mucosal melanomas of the head and neck region. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2003;129(8):864–8. <https://doi.org/10.1001/archotol.129.8.864>
11. Barrett A.W., Raja A.M. The immunohistochemical identification of human oral mucosal melanocytes. Arch Oral Biol 1997;42(1):77–81. [https://doi.org/10.1016/s0003-9969\(96\)00113-6](https://doi.org/10.1016/s0003-9969(96)00113-6)
12. Mendenhall W.M., Amdur R.J., Hinerman R.W., et al. Head and neck mucosal melanoma. Am J Clin Oncol 2005;28(6):626–30. <https://doi.org/10.1097/01.coc.0000170805.14058.d3>
13. Medhi P., Biswas M., Das D., Amed S. Cytodiagnosis of mucosal malignant melanoma of nasal cavity: A case report with review of literature. J Cytol 2012;29(3):208–10. <https://doi.org/10.4103/0970-9371.101181>
14. Ravid J.M., Esteves J.A. Malignant melanoma of the nose and paranasal sinuses and juvenile melanoma of the nose. Arch Otolaryngol 1960;72:431–44. <https://doi.org/10.1001/archotol.1960.00740010441002>
15. Trapp T.K., Fu Y.S., Calcaterra T.C. Melanoma of the nasal and paranasal sinus mucosa. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1987;113(10):1086–9. <https://doi.org/10.1001/archotol.1987.01860100064023>

16. McLean N., Tighiouart M., Muller S. Primary mucosal melanoma of the head and neck. Comparison of clinical presentation and histopathologic features of oral and sinonasal melanoma. *Oral Oncol* 2008;44(11):1039–46. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2008.01.014>
17. Papaspyrou G., Garbe C., Schadendorf D., et al. Mucosal melanomas of the head and neck: new aspects of the clinical outcome, molecular pathology, and treatment with c-kit inhibitors. *Melanoma Res* 2011;21(6):475–82. <https://doi.org/10.1097/CMR.0b013e32834b58cf>
18. Prasad M.L., Busam K.J., Patel S.G., et al. Clinicopathologic differences in malignant melanoma arising in oral squamous and sinonasal respiratory mucosa of the upper aerodigestive tract. *Arch Pathol Lab Med* 2003;127(8):997–1002. <https://doi.org/10.5858/2003-127-997-CDIMMA>
19. Aguas S.C., Quarracino M.C., Lence A.N., Lanfranchi-Tizeira H.E. Primary melanoma of the oral cavity: ten cases and review of 177 cases from literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2009;14(6):E265–71
20. Femiano F., Lanza A., Buonaiuto C., et al. Oral malignant melanoma: a review of the literature. *J Oral Pathol Med* 2008;37(7):383–8. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0714.2008.00660.x>
21. Sortino-Rachou A.M., Cancela Mde C., Voti L., Curado M.P. Primary oral melanoma: population-based incidence. *Oral Oncol* 2009;45(3):254–8. <https://doi.org/10.1016/j.oraloncology.2008.04.015>
22. Garzino-Demo P., Fasolis M., Maggiore G.M., et al. Oral mucosal melanoma: a series of case reports. *J Craniomaxillofac Surg* 2004;32(4):251–7. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2003.12.007>
23. Hicks M.J., Flaitz C.M. Oral mucosal melanoma: epidemiology and pathobiology. *Oral Oncol* 2000;36(2):152–69. [https://doi.org/10.1016/s1368-8375\(99\)00085-8](https://doi.org/10.1016/s1368-8375(99)00085-8)
24. Moreira R.N., Santos C.R., Lima N.L., et al. Oral and cutaneous melanoma: similarities and differences. *J Clin Med Res* 2010;2(4):155–8. <https://doi.org/10.4021/jocmr416w>
25. Guevara-Canales J.O., Gutiérrez-Morales M.M., Sacaquispe-Contreras S.J., et al. Malignant melanoma of the oral cavity. Review of the literature and experience in a Peruvian Population. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2012;17(2):e206–11. <https://doi.org/10.4317/medoral.17477>
26. Stern S.J., Guillaumondegui O.M. Mucosal melanoma of the head and neck. *Head Neck* 1991;13(1):22–7. <https://doi.org/10.1002/hed.2880130104>
27. Gilligan D., Slevin N.J. Radical radiotherapy for 28 cases of mucosal melanoma in the nasal cavity and sinuses. *Br J Radiol* 1991;64(768):1147–50. <https://doi.org/10.1259/0007-1285-64-768-1147>
28. Prasad M.L., Patel S.G., Huvos A.G., et al. Primary mucosal melanoma of the head and neck: a proposal for microstaging localized, stage I (lymph node-negative) tumors. *Cancer* 2004;100(8):1657–64. <https://doi.org/10.1002/cncr.20201>
29. Bisceglia M., Perri F., Tucci A., et al. Primary malignant melanoma of the esophagus: A clinicopathologic study of a case with comprehensive literature review. *Adv Anat Pathol* 2011;18(3):235–52. <https://doi.org/10.1097/PAP.0b013e318216b99b>
30. Archer H.A., Owen W.J. Primary malignant melanoma of the esophagus. *Dis Esophagus* 2000;13(4):320–3. <https://doi.org/10.1046/j.1442-2050.2000.00140.x>
31. Kido T., Morishima H., Nakahara M., et al. Early stage primary malignant melanoma of the esophagus. *Gastrointest Endosc* 2000;51(1):90–1. [https://doi.org/10.1016/s0016-5107\(00\)70397-x](https://doi.org/10.1016/s0016-5107(00)70397-x)
32. Caldwell C.B., Bains M.S., Burt M. Unusual malignant neoplasms of the esophagus: Oat cell carcinoma, melanoma, and sarcoma. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991;101(1):100–7
33. Jiang W., Zou Z., Liu B. Primary malignant melanoma of the esophagus: A case report and review of the literature. *Oncol Lett* 2015;9(5):2036–40. <https://doi.org/10.3892/ol.2015.3014>
34. Wang X., Kong Y., Chi Z., et al. Primary malignant melanoma of the esophagus: A retrospective analysis of clinical features, management, and survival of 76 patients. *Thorac Cancer* 2019;10(4):950–956. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.13034>
35. Chalkiadakis G., Wihlm J.M., Morand G., et al. Primary malignant melanoma of the esophagus. *Ann Thorac Surg* 1985;80:417–20
36. Sabanathan S., Eng J., Pradhan G.N. Primary malignant melanoma of the esophagus. *Am J Gastroenterol* 1989;84(12):1475–81
37. Hiroyasu M., Kaiyo T., Akio Y., et al. Esophageal malignant melanoma: analysis of 134 cases collected by the Japan Esophageal Society. *Esophagus* 2015;12(2):158–69. <https://doi.org/10.1007/s10388-015-0484-6>
38. 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(19):1824–35. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709030>
39. Long G.V., Hauschild A., Santinami M., et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2017;377(19):1813–23. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1708539>
40. Iwasaki K., Ota Y., Yamada E., et al. Primary malignant melanoma of the esophagus with multiple lymph node metastases: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore)* 2020;99(22):e18573. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000018573>

41. Ahn J.Y., Hwang H.S., Park Y.S., et al. Endoscopic and pathologic findings associated with clinical outcomes of melanoma in the upper gastrointestinal tract. *Ann Surg Oncol* 2014;21(8):2532–9. <https://doi.org/10.1245/s10434-014-3637-2>
42. Gao S., Li J., Feng X., et al. Characteristics and surgical outcomes for primary malignant melanoma of the esophagus. *Sci Rep* 2016;6:23804. <https://doi.org/10.1038/srep23804>
43. Bisceglia M., Perri F., Tucci A., et al. Primary malignant melanoma of the esophagus: A clinicopathologic study of a case with comprehensive literature review. *Adv Anat Pathol* 2011;18(3):235–52. <https://doi.org/10.1097/PAP.0b013e318216b99b>
44. Aggarwal R., Dhawan S., Chopra P. Primary gastric melanoma: a diagnostic challenge. *J Gastrointest Cancer* 2014;45(Suppl. 1):33–5. <https://doi.org/10.1007/s12029-013-9530-6>
45. Cheung M.C., Perez E.A., Molina M.A., et al. Defining the role of surgery for primary gastrointestinal tract melanoma. *J Gastrointest Surg* 2008;12(4):731–8. <https://doi.org/10.1007/s11605-007-0417-3>
46. Schizas D., Mylonas K.S., Bagias G., et al. Esophageal melanoma: a systematic review and exploratory recurrence and survival analysis. *Dis Esophagus* 2019;doz083. <https://doi.org/10.1093/dote/doz083>
47. Cho J.M., Lee C.M., Jang Y.J., et al. Primary gastric malignant melanoma mimicking adenocarcinoma. *J Gastric Cancer* 2014;14(4):279–83. <https://doi.org/10.5230/jgc.2014.14.4.279>
48. Li H., Fan Q., Wang Z., et al. Primary malignant melanoma of the duodenum without visible melanin pigment: a mimicker of lymphoma or carcinoma. *Diagn Pathol* 2012;7:74. <https://doi.org/10.1186/1746-1596-7-74>
49. Rost F.W., Polak J.M., Pearse A.G. The melanocyte: its cytochemical and immunological relationship to cells of the endocrine polypeptide (APUD) series. *Virchows Archiv B Cell Pathol* 1969;4(2):93–101. <https://doi.org/10.1007/BF02906064>
50. Krausz M.M., Ariel I., Behar A.J. Primary malignant melanoma of the small intestine and the APUD cell concept. *J Surg Oncol* 1978;10(4):283–8. <https://doi.org/10.1002/jso.2930100402>
51. 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(8):1664–78. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(19981015\)83:8<1664::aid-cn-cr23>3.0.co;2-g](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19981015)83:8<1664::aid-cn-cr23>3.0.co;2-g)
52. Wiewiora M., Steplewska K., Piecuch J.Z., Piecuch J. A rare case of primary gastric melanoma. *Indian J Surg* 2020;82:442–444. <https://doi.org/10.1007/s12262-019-01988-z>
53. Song W., Liu F., Wang S., et al. Primary gastric malignant melanoma: challenge in preoperative diagnosis. *Int J Clin Exp Pathol* 2014;7(10):6826–6831
54. NCCN 2020 guidelines version 3.2020 cutaneous melanoma. Available: www.nccn.org
55. Schizas D., Tomara N., Katsaros I., et al. Primary gastric melanoma in adult population: a systematic review of the literature. *ANZ J Surg* 2021;91(3):269–275. <https://doi.org/10.1111/ans.16160>
56. Hamid O., Boasberg P.D., Rosenthal K., O'Day S.J. Systemic treatment of metastatic melanoma: new approaches. *J Surg Oncol* 2011;104(4):425–9. <https://doi.org/10.1002/jso.22034>
57. Ascierto P.A., Accorona R., Botti G., et al. Mucosal melanoma of the head and neck. *Crit Rev Oncol Hematol* 2017;112:136–52. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2017.01.019>
58. Amar A., Jougon J., Edouard A., et al. Primary malignant melanoma of the small intestine. *Gastroenterol Clin Biol* 1992;16(4):365–7
59. Krüger S., Noack F., Blöchle C., Feller A.C. Primary malignant melanoma of the small bowel: a case report and review of the literature. *Tumori* 2005;91(1):73–6. <https://doi.org/10.1177/030089160509100114>
60. Akaraviputh T., Trakarnsanga A. Surgical management of malignant melanoma of gastrointestinal tract 2011;15:64–7. <https://doi.org/10.5772/18620>
61. Aulmann S., Sinn H.P., Penzel R., et al. Comparison of molecular abnormalities in vulvar and vaginal melanomas. *Mod Pathol* 2014;27(10):1386–1393. <https://doi.org/10.1038/modpathol.2013.211>

ВКЛАД АВТОРОВ

Все соавторы внесли равнозначный вклад в сбор данных, написание текста статьи и подготовку материала к публикации.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

ORCID АВТОРОВ

Титов Константин Сергеевич
<http://orcid.org/0000-0003-4460-9136>
Хомяков Владимир Михайлович
<https://orcid.org/0000-0001-8301-4528>
Поляков Андрей Павлович
<https://orcid.org/0000-0003-2095-5931>
Рябов Андрей Борисович
<https://orcid.org/0000-0002-1037-2364>
Лунина Анастасия Владимировна
<https://orcid.org/0009-0007-3631-6778>
Греков Дмитрий Николаевич
<https://orcid.org/0000-0001-8391-1210>
Лебедев Сергей Сергеевич
<https://orcid.org/0000-0001-5366-1281>
Степанова Анастасия Александровна
<https://orcid.org/0000-0002-8814-9832>

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.