ПЕРВИЧНАЯ МЕЛАНОМА ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА (обзор литературы)

Титов К.С., Долгопятлов И.А., Аскерова З.М., Атрощенко А.О.

ГБУЗ «Московский клинический научный центр Департамента здравоохранения г. Москвы», г. Москва
(директор ГБУЗ МКНЦ ДЗМ – член-корр. РАН, д.м.н., профессор И.Е. Хатьков)

[Ключевые слова: первичная меланома желудочно-кишечного тракта, хирургическое лечение, противоопухолевая терапия]

GASTRO-INTESTINAL MELFNOA (review)

Titov K.S., Dolgopyatov I.A., Askerova Z.M., Atroshchenko A.O.
Moscow Health Department Clinical Research Center of Moscow, Moscow, Russia

[Key words: primary melanoma, gastrointestinal tract, surgery, anti tumor therapy]

*Адрес для переписки: Титов Константин Сергеевич, ГБУЗ «Московский клинический научный центр Департамента здравоохранения г. Москвы», Шоссе Энтузиастов, д. 86, Москва, 111123, тел.: (903) 171-04-74, e-mail: ks-titov@mail.ru
Атрощенко Андрей Олегович, e-mail: a.atroshenko@mknc.ru*

ВВЕДЕНИЕ

Первичная меланома желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) является очень редким заболеванием, на его долю приходится примерно 1% от числа всех диагностируемых в мире случаев меланом слизистых оболочек и, чаще всего, рассматривается, как метастаз без выявленного первичного очага, вероятнее всего, 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].

Первичная меланома в 90% случаев локализуется на коже. Согласно данным статистики около 4% пациентов с меланомой кожи имеют метастатическое поражение органов желудочно-кишечного тракта. Наиболее часто в 70% случаев меланомой поражается тонкая кишка (в том числе, двенадцатиперстная кишка), печень – в 68%, толстая кишка – 22%, желудок – 20%, прямая кишка – в 5%, пищевод – в 4% и анальный канал – в 1% [3]. Столь большая частота метастатического поражения тонкой кишки связана с ее богатым кровоснабжением и лимфооттоком. При анализе биопсийного материала лишь в 5-15% случаях меланомы желудочно-кишечного тракта являются первичными,

что указывает на ее редкость [4].

Наиболее часто меланомой ЖКТ заболевают 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. При любом обнаружении меланомы в ЖКТ пациент должен быть тщательно обследован с целью выявления возможного иного первичного очага, чаще на кожных покровах. На данный момент не существует алгоритмов диагностики и лечения первичных меланом желудочно-кишечного тракта. TNM классификация и стадийность для данной редкой опухоли также не разработаны, в связи с чем все меланомы слизистых оболочек классифицируют по аналогии с меланомой кожи. При первичных меланомках ЖКТ 5-ти летняя выживаемость составляет 25% и медиана выживаемости – 17 месяцев [7,5].

Первичная меланома ротовой полости.

Первичная меланома ротовой полости (ПМРТ) – редкое новообразование, обладающее агрессивным ростом и развивающееся из злокачественно перерожденных меланоцитов слизистой оболочки полости рта. Всемирная организация здравоохранения определяет данное заболевание как злокачественный неоплазм меланоцитов или их предшественников. Меланома образуется из-за пролиферации атипичных меланоцитов в месте соприкосновения эпителия и соединительной ткани. Заболевание также сопровождается восходящей миграцией клеток в слои эпителия и внедрением подлежащей соединительной ткани [8]. Имеются данные, что плотность меланоцитов увеличивается с возрастом, и данное увеличение значительно выше у мужчин [9]. Меланомы ротовой полости чаще всего возникают первично, однако у трети пациентов они появляются на фоне меланоцитарного поражения. Пораженным может быть любой участок ротовой полости, но наиболее распространенные места – это верхние десна и твердое небо. Другие места включают десны нижней челюсти, слизистые оболочки щек и губ и, крайне редко, дно ротовой полости, язык, миндалины, язычок и околоушную железу [10]. Распространенность первичной меланомы ротовой полости 2 на 1000000 человек [11]. Доля от всех первичных меланом составляет 7,5% [11]. Меланоз этой локализации является частой находкой у лиц с темной пигментацией из европейских рас, негров, индусов и азиатов [12].

Первоначально опухоль, как правило, бессимптомная, представлена плоскими, желтыми пятнами, или слегка выступающим и малопигментированным поражением. В дальнейшем, появляются такие симптомы, как отек, изъязвление, кровотечение, боль и подвижность зубов и, как правило, симптомы имеют тенденцию к прогрессированию [13].

Увеличенная толщина опухоли повышает риск региональных и отдаленных метастазов, опухоли более 4 мм имеют высокий метастатический потенциал [14]. У 25% пациентов с первичной меланомой ротовой полости наблюдается поражение регионарных лимфатических узлов [15].

Течение заболевания и его прогноз отягчает еще более тот факт, что больные получают специализированную помощь после того, как уже были проведены неудачные и травматичные манипуляции, приводящие к ускорению роста опухоли и к ее распространению [12]. При первичной меланоме ротоглотки: 5-ти летняя выживаемость составляет 12,3-16,6% [14], средняя выживаемость – 2 года.

Первичная меланома пищевода

Слизистые меланомы пищевода является редкими

опухолями. В общей сложности в мировой литературе к 2011 году опубликовано 337 случаев. Первичная меланома составляет только 0,1-0,2% всех злокачественных опухолей пищевода [16]. Опухоль чаще отмечается у жителей Японии [17]. В исследовании Ohashi и соавт. [18] нашли меланоциты в 7,7% здоровых пищеводов среди японского населения. Они обнаружили, что меланоциты, в основном, расположены в нижней части пищевода, и что их число увеличивается в зонах гиперпластического эпителия и хронического эзофагита. Меланомы пищевода в большинстве случаев расположены в средней и нижней третях пищевода и только в 10% случаев расположены в верхней трети [19]. В 25% случаев опухоли не имеют окраски [20].

Пик заболеваемости приходит в возрасте 60-70 лет, соотношение заболевших мужчин и женщин равно примерно 2:1 [19].

В момент первоначального диагноза метастазы присутствуют у 30-40% больных. Частота появления метастазов в региональных лимфатических узлах достигает 40-80%; чаще других поражаются параэзофагеальные и чревные лимфатические узлы, а также лимфатические узлы средостения. Гематогенное метастазирование происходит, в основном, в печень, легкие и головной мозг.

Из-за редкости заболевания до сих пор не установлены стандартные подходы к лечению. В качестве приемлемых вариантов считаются хирургическая резекция и сочетание различных видов адъювантной терапии, однако выбор метода лечения должен быть подобран индивидуально для каждого пациента. В связи с тенденцией опухоли распространяться в продольном направлении вдоль подслизистой, некоторые специалисты полагают, что для полного иссечения опухоли резекцию следует проводить с более широкими хирургическими краями. Медиана общей выживаемости при первичной злокачественной меланоме желудочно-кишечного тракта составляет 17 месяцев, а после резекции первичной меланомы пищевода – от 9 до 14,2 месяцев [21].

Первичная меланома желудка

Первичная меланома желудка – чрезвычайно редкая опухоль: опубликовано менее 20 случаев. Поскольку меланоциты в желудке отсутствуют, происхождение опухолей данной локализации остается неясным. Симптомы, описанные в литературе, неспецифические и включают боль в животе, потерю веса, кровотечения из верхних отделов желудочно-кишечного тракта и анемию [22]. Средняя выживаемость – 5 месяцев, 5-летней выживаемости нет [5].

Первичная меланома тонкой кишки

Первичные меланомы тонкой кишки являют-

ся очень редкими, в отличие от метастатической меланомы наиболее часто поражающей тонкую кишку. Меланоциты в тонком кишечнике отсутствуют, и происхождение первичной меланомы тонкой кишки остается неизвестным. Возможно, первичная меланома тонкой кишки имеет происхождение из меланобластов, которые мигрируют к дистальному отделу подвздошной кишки через ductus omphalomesenteric [23].

Некоторые авторы ставят под сомнение существование первичной меланомы тонкой кишки, предполагая, что все меланомы в тонком кишечнике являются метастазами из неизвестной или регрессирующей первичной кожной меланомы [24].

В обзоре 18 случаев, наиболее частым расположением опухоли была подвздошная кишка (83%), средний возраст на момент постановки диагноза составлял 54 года, 75% из них имели метастазы в лимфатические узлы брыжейки [25]. Симптомы не специфичны и включают в себя тошноту и рвоту, анорексию, боли в животе, потерю веса, желудочно-кишечные кровотечения с вторичной анемией, инвагинации с кишечной непроходимостью [5]. Первичная меланома тонкой кишки – более агрессивное заболевание с плохим прогнозом по сравнению с кожной формой меланомы. Возможные причины обусловлены поздней диагностикой и быстротой роста опухоли в условиях богатой сосудистой и лимфатической сети слизистой оболочки кишечника [4]. Пятилетняя выживаемость при первичной меланоме тонкой кишки – 10% [4], средняя выживаемость – 16 месяцев [5].

Первичная меланома ободочной кишки

Первичная меланома ободочной кишки является исключительно редкой опухолью. До настоящего момента имеются 12 случаев, опубликованных в литературе [26]. Средний возраст пациентов 60 лет, без гендерных различий. В большинстве зарегистрированных случаев опухоли были расположены в слепой кишке и восходящей ободочной кишке – 65% [26]. Наиболее частыми симптомами являются кишечное кровотечение – 50%, боли в животе – 20%, обструкция – 20% и потеря веса – 16% [4]. Пятилетняя выживаемость при меланоме ободочной кишки – 33%, средняя выживаемость – 27,5 месяцев [4].

Первичная меланома прямой кишки и анального канала

Является самой распространенной среди первичных меланом желудочно-кишечного тракта, и занимает третье место по встречаемости после меланомы кожи и глаза. Составляет 16,5% от всех меланом слизистых [11].

Наличие меланоцитов в прямой кишке и анальном канале было доказано [27]. Чаще всего, заболева-

ние возникает у пациентов возраста 65-70 лет, с преобладанием у женщин. За последнее время отмечен рост заболеваемости в 1,5 раза (также как и у кожной меланомы) [28].

Поражаться может прямая кишка и анальный канал или одновременное поражение, но большинство опухолей находится в 6 см от края ануса [29]. Самыми распространенными симптомами аноректальной меланомы являются ректальные кровотечения, боль или дискомфорт, пролапс опухолевых масс через задний проход. Опухоль, как правило, полиповидной формы безпигментная, реже – с пигментацией [30].

Учитывая наиболее распространенную форму в виде полипа а также отсутствие пигментации в 30% случаев, должен быть проведен дифференциальный диагноз с геморроем, т.к. несвоевременная постановка диагноза или же ошибочный диагноз сильно снижают выживаемость пациентов. Пятилетняя выживаемость при меланоме аноректум – 20%, средняя выживаемость – 20 месяцев [31]. Однако при постановке ошибочного диагноза – геморроем и проведения соответствующего лечения наблюдаются следующие показатели: годовая выживаемость – 29%, средняя выживаемость – 6 месяцев [29].

Инструментальная диагностика первичных меланом желудочно-кишечного тракта

Инструментальные методы диагностики имеют большое значение для своевременной постановки диагноза.

Эндоскопия является методом выбора для диагностики меланомы желудочно-кишечного тракта. Черные или с неизменным цветом изменения слизистой (1-5 мм в диаметре) с «яблочной» формой, чаще всего, указывают на наличие меланомы. В настоящее время применение эндоскопического ультразвукового исследования (УЗИ) имеет важную роль в оценке объема поражения, а в сочетании с возможностью взятия биопсии во время исследования является крайне ценным методом исследования.

Капсульная эндоскопия является в настоящее время стандартом и одним из самых чувствительных методов исследования для обнаружения небольшого участка поражения тонкой кишки.

Prakoso E. провел исследование 21 пациента, которым диагностировали меланому и выполнили позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) и капсульную эндоскопию. Исходя из данных исследования, можно сделать вывод, что ПЭТ и капсульная эндоскопия может выявить и подтвердить мельчайшие поражения кишечника у пациентов с метастатической меланомой, а также установить наличие первичной меланомы [32].

Компьютерная томография является наиболее часто используемым методом визуализации для постановки диагноза метастатической меланомы, однако с точки зрения обнаружения первичной меланомы ЖКТ обладает невысокой информативностью.

Магнитно-резонансная томография (МРТ) является хорошим методом для выявления метастазов меланомы в мозг и кости. Для аноректальной области МРТ и эндоректальное УЗИ являются оптимальным методом обследования, как для первичной опухоли, так и для выявления метастатического поражения.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) является передовым диагностическим методом визуализации. Эта методика использует повышенный метаболизм глюкозы в злокачественных жизнеспособных клетках. Фтордезоксиглюкоза (ФДГ) является одним из наиболее часто используемых радиоизотопов. ФДГ транспортируется в опухолевые клетки также как молекула глюкозы. Существует разница в виде увеличения метаболизма злокачественных клеток по сравнению с нормальными, исходя из чего увеличивается метаболизм глюкозы в клетках, что визуализируется благодаря данной методике. Преимущества ПЭТ для меланомы включают обнаружение самой опухоли, регионарных и отдаленных метастазов. Наличие или отсутствие регионарных метастазов в лимфоузлах является важным прогностическим фактором для пациентов с меланомой. Чувствительность ФДГ ПЭТ варьирует от 8% до 100%. Чувствительность составляет 23%, 83% и 100% для лимфатического узла менее 5 мм, 6-10 мм и больше 10 мм в диаметре, соответственно. Поэтому ФДГ ПЭТ не может быть исследованием выбора для оценки регионарных метастазов. Однако, учитывая возможность точной идентификации местоположения и количества метастатических поражений, может иметь важное значение для хирургического планирования. В нескольких исследованиях было показано, что ФДГ ПЭТ было более точным, чем обычные методы, такие как УЗИ, КТ и МРТ. ФДГ ПЭТ наиболее часто используется для подтверждения предполагаемых или известных отдаленных метастазов. Чувствительность варьирует от 79% до 92%, а специфичность – от 86% до 90%. В нескольких докладах было показано, что после проведения ФДГ ПЭТ у 17-48% пациентов был изменен их план лечения.

Таким образом, остаётся актуальным дальнейшее углубленное изучение особенностей диагностики, а также клинического течения прогноза и чувствительности к отдельным видам системного лечения.

Хирургическое лечение первичных меланом ЖКТ

Для первичной меланомы ротовой полости при-

меняется местное иссечение тканей с регионарной лимфодиссекцией.

Радикальная операция при хирургическом лечении злокачественной меланомы полости рта оказывается очень часто невозможной, ввиду особенностей анатомии.

Лучевая паллиативная терапия, системная химиотерапия и иммунотерапия имеют небольшую эффективность. Надежда на успех кроется, преимущественно, в своевременном, раннем обнаружении бластоматозных поражений и профилактическом лечении пренеоплазий ротовой полости [12]. Основным методом хирургического лечения первичной меланомы пищевода является радикальная операция с удалением регионарных лимфоузлов (R0). В связи с эволюцией эндоскопических технологий имеются альтернативные методы, такие как эндоскопическая резекция слизистой оболочки и местная абляция, однако данных по данным методикам недостаточно [4].

Учитывая крайнюю редкость первичной меланомы желудка на сегодняшний день недостаточно данных о применении определенной хирургической методики. Так же сложно сказать о радикальности оперативного вмешательства (эндоскопическая мукозэктомия или открытое радикальное вмешательство в объеме резекции желудка или гастрэктомии (R0)). Главным ориентиром может служить стадия опухоли, а также возраст пациента и его сопутствующие заболевания.

Операция является методом выбора у пациентов с первичной меланомой тонкой кишки. Сегментарная резекция является операцией выбора [5]. Для локализованной первичной меланомы ободочной кишки хирургическая операция является основой лечения. Невозможно точно сказать, что является стандартом объема операции из-за ограниченности данных. Большинству пациентов, у которых наблюдалась данная патология, была выполнена резекция толстой кишки по тем же принципам, как и при раке.

Хирургическое лечение является основным методом лечения первичной аноректальной меланомы. Объем хирургического вмешательства (радикальная резекция, иссечение опухоли и лимфодиссекция) остается обсуждаемым. Ранее некоторые исследования предлагали всегда выполнять брюшно-промежностную экстирпацию, в связи с радикальным вмешательством. Профилактическая двусторонняя паховая лимфаденэктомия у пациентов с клинически не измененными лимфатическими узлами не показала увеличения общей выживаемости. Местное лечение первичной опухоли является альтернативой экстирпации. Отсутствие колостомы, меньшее число осложнений, выглядит привле-

кательной альтернативной и предлагается в качестве метода выбора первого этапа лечения [33]. Радикальная резекция прямой кишки может потребоваться у отдельных пациентов с большой первичной опухолью с вовлечением сфинктера, с локальным рецидивом заболевания после иссечения, а также при метастазах в лимфатические узлы, в том числе, и паховой области.

Лекарственная терапия диссеминированной первичной меланомы ЖКТ

На данный момент известно, что применение адъювантной химиотерапии для больных с первичной меланомой желудочно-кишечного тракта, а так же ее диссеминированных форм не эффективно. Однако улучшение понимания генетических изменений при первичных меланомах слизистых может улучшить применение таргетной терапии и, тем самым, снизить смертность.

Открытие КИТ-активирующей мутации в меланоме дало надежду, что ингибиторы С-КИТ, такие как иматиниб и сунитиниб, могут быть эффективными терапевтическими агентами против этого агрессивного заболевания. Hodi с соавт. [34] сообщили о полном ответе на лечение иматинибом в случае КИТ-мутации при меланоме прямой кишки. Minor с соавт. [35] зарегистрировали один случай полной ремиссии в течение 15 месяцев, а два частичных ответа (продолжительностью 1 и 7 месяцев) у пациентов с КИТ-мутациями опухолей, пролеченных сунитинибом. Редкость первичной меланомы слизистых и тот факт, что КИТ-мутации присутствуют только у некоторых пациентов, затрудняют проведение большого клинического исследования. Открытие различных генетических мутаций у различных подтипов меланомы, а также наличие различных мутаций в пределах одного и того же подтипа, приводят к новым молекулярным классификациям меланом. Вместе с развитием таргетной терапии, это может обеспечить специфическое лечение для пациентов в соответствии с основными молекулярными изменениями, присутствующими в конкретной опухоли.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первичные меланомы желудочно-кишечного тракта, вне зависимости от их локализации, являются крайне редкими и агрессивными опухолями с высоким уровнем летальности и плохими показателями выживаемости. Оптимизация диагностических мероприятий и настороженность врачей любых профилей являются неотъемлемой частью улучшения показателей. Так же следует учитывать перспективность изучения иммунологических

и молекулярно-генетических особенностей данной меланомы и перспективность применения иммунотаргетной терапии в комплексном лечении.

ЛИТЕРАТУРА

1. Elsayed A.M., Albahra M., Nzeako U.C. et al. Malignant melanomas in the small intestine: a study of 103 patients. *Am. J. Gastroenterol.* – 1996; 91 (5): 1001-1006.
2. Woollons A., Derrick E.K., Price M.L. et al. Gastrointestinal malignant melanoma. *Int. J. Dermatol.* – 1997; 36 (2): 129-131.
3. 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: 731-738.
4. Thawatchai Akaraviputh and Atthaphorn Trakarnsanga Surgical management of malignant melanoma of gastrointestinal tract. – 2011; 15: 64-7.
5. 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: 731-8.
6. DeMatos P., Tyler D.S., Seigler H.F. Malignant melanoma of the mucous membranes: a review of 119 cases. *Ann. Surg. Oncol.* – 1998; 5: 733-42.
7. Chang A.E., Karnell L.H., Menck H.R. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma. *Cancer.* – 1998; 83: 1664-1678.
8. Lingen M.W., Kalmar J.R., Karrison T. et al. *Oral Oncol.* – 2008 Jan; 44 (1): 10-22.
9. Yanagi K., Haneji N., Ishimaru N. et al. Immunopathological analysis of mucosalmelanocyte distribution in the human lower lip of the elderly. *Pathobiology.* – 1996; 64: 156-60.
10. Hicks M.J., Flaitz C.M. Oral mucosal melanoma: epidemiology and pathobiology. *Oral. Oncol.* – 2000; 36: 152-69.
11. McLaughlin C.C., Wu X.C., Jemal A. et al. Incidence of noncutaneous melanomas in the U.S. *Cancer.* – 2005; 103: 1000-7.
12. Takagi M., Ishikawa G., Mori W. Primary malignant melanoma of the oral cavity in Japan. With Special Reference to Mucosal Melanosis. *Cancer.* – 1974; 34: 358-370.
13. Devi P., Bhovi T., Jayaram R.R. et al. Malignant melanoma of the oral cavity showing satellitism. *J. Oral Sci.* – 2011; 53: 239-44.
14. Hicks M.J., Flaitz C.M. Oral mucosal melanoma: epidemiology and pathobiology. *Oral Oncol.* – 2000; 36: 152-69.
15. Patel S.G., Prasad M.L., Escrig M. et al. Primary mucosal malignant melanoma of the head and neck.

Head Neck. – 2002; 24: 247-57.

16. 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: 235-52.

17. Iwanuma Y., Tomita N., Amano T. et al. Current status of primary malignant melanoma of the esophagus: clinical features, pathology, management and prognosis. *J. Gastroenterol.* – 2012; 47: 21-8.

18. Ohashi K., Kato Y., Kanno J. et al. Melanocytes and melanosis of the oesophagus in Japanese subjects--analysis of factors effecting their increase. *Virchows Arch. A Pathol. Anat. Histopathol.* – 1990; 417: 137-43.

19. Sabanathan S., Eng J., Pradhan G.N. Primary malignant melanoma of the esophagus. *Am. J. Gastroenterol.* – 1989; 84: 1475-81.

20. Stringa O., Valdez R., Beguerie J.R. et al. Primary amelanotic melanoma of the esophagus. *Int. J. Dermatol.* – 2006; 45: 1207-10.

21. Sakamoto H., Uedo N., Iishi H. et al. Gastrointest. Endosc. – 2003 May; 57 (6): 773-7.

22. Jelincic Z., Jakic-Razumovic J., Petrovic I. et al. Primary malignant melanoma of the stomach. *Tumori.* – 2005; 91: 201-3.

23. Amar A., Jougon J., Edouard A. et al. Primary malignant melanoma of the small intestine. *Gastroenterol. Clin. Biol.* – 1992; 16: 365-7.

24. Elsayed A.M., Albahra M., Nzeako U.C. et al. Malignant melanomas in the small intestine: a study of 103 patients. *Am. J. Gastroenterol.* – 1996; 91: 1001-6.

25. Krüger S., Noack F., Blöchle C. et al. Primary malignant melanoma of the small bowel: a case report and review of the literature. *Tumori.* – 2005; 91: 73-6.

26. Khalid U., Saleem T., Imam A.M. et al. Pathogenesis, diagnosis and management of primary melanoma of the colon. *World J. Surg. Oncol.* – 2011; 9: 14.

27. Clemmensen O.J., Fenger C. Melanocytes in the anal canal epithelium. *Histopathology.* – 1991; 18: 237-41.

28. Côté T.R., Sobin L.H. Primary melanomas of the esophagus and anorectum: epidemiologic comparison with melanoma of the skin. *Melanoma Res.* – 2009; 19: 58-60.

29. Zhang S., Gao F., Wan D. Effect of misdiagnosis on the prognosis of anorectal malignant melanoma. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* – 2010; 136: 1401-5.

30. Chute D.J., Cousar J.B., Mills S.E. Anorectal malignant melanoma: morphologic and immunohistochemical features. *Am. J. Clin. Pathol.* – 2006; 126: 93-100.

31. Droesch J.T., Flum D.R., Mann G.N. Wide local excision or abdominoperineal resection as the initial treatment for anorectal melanoma? *Am. J. Surg.* – 2005; 189: 446-9.

32. Prakoso E., Fulham M., Thompson J.F. et al. Capsule endoscopy versus positron emission tomography for detection of small: a pilot study. – 2011; 72: 428-5.

33. Zhou H.T., Zhou Z.X., Zhang H.Z. et al. Wide local excision could be considered as the initial treatment of primary anorectal malignant melanoma. *Chin. Med. J.* – 2010; 123: 585-8.

34. Hodi F.S., Friedlander P., Corless C.L. et al. Major response to imatinib mesylate in KIT-mutated melanoma. *J. Clin. Oncol.* – 2008; 26: 2046-51.

35. Minor D.R., Kashani-Sabet M., Garrido M. et al. Sunitinib therapy for melanoma patients with KIT mutations. *Clin. Cancer Res.* – 2012; 18: 1457-63.