

Яргунин С.А.,¹ Лазарев А.Ф.²

СЛУЧАЙ ПОЛНОГО ОТВЕТА НА ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТКИ С АГРЕССИВНОЙ ФОРМОЙ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

¹ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1 МЗКК», 350040, г. Краснодар;

²ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Барнаул, 656038

Метастатическая меланома кожи (ММК) является настоящей проблемой с плохим прогнозом. Пациентам предлагается лечение таргетными и иммуноонкологическими препаратами. Хирургическому лечению отводится большая роль в комбинированном лечении. На практике приходится полагаться на единичные клинические случаи, классифицировать пациентов в индивидуальные схожие сценарии, чтобы замедлить развитие заболевания, перевести в управляемое состояние, выиграть время. Реальные цепочки терапии отличаются в каждом конкретном случае. Однако необходимы дополнительные исследования для определения оптимальной комбинации и последовательности лечения, чтобы максимизировать преимущества различных вариантов лечения, важен отбор наиболее подходящих пациентов для терапии. Таким образом, данный вариант не только возможен, но и может являться способом получения доказательств эффективных индивидуальных подходов лечения для пациентов с ММК.

Материалы и методы. Пациентка Б., 30 лет, с меланомой кожи спины оперирована в отделении хирургии опухолей кожи и мягких тканей. После выявления прогрессирования заболевания к пациентке были применены: хирургический метод, лучевая (ЛТ), комбинированная таргетная терапия с полным ответом. При полном устойчивом ответе проводилась терапия PD-1-ингибиторами с последующим прогрессированием заболевания, потребовавшим возврата к комбинированной таргетной терапии с получением полного терапевтического ответа.

Результаты. Персонализированная терапия пациентки с ММК привела к увеличению общей продолжительности и качества жизни. Дважды получен полный ответ на комбинированную таргетную терапию после хирургического лечения, ЛТ, иммунотерапии (интерфероном- $\alpha 2b$) и лечения ингибиторами контрольных точек.

Заключение. У пациентки удалось достичь полного ответа на существующие зарегистрированные методы лечения, своевременно чередуя их по прямым показаниям. Данный случай можно рассматривать как вариант персонализации лечения с полным ответом, позволивший сохранить пациентке удовлетворительное самочувствие и активный образ жизни, улучшить её качество, дать надежду на полное выздоровление.

Ключевые слова: метастатическая меланома кожи, хирургическое лечение, иммунотерапия, лучевая терапия, вемурафениб, кобиметиниб, ниволумаб.

Для цитирования: Яргунин С.А., Лазарев А.Ф. Случай полного ответа на лечение пациентки с агрессивной формой метастатической меланомы кожи. *Российский онкологический журнал*. 2018; 23 (3–6): 164–170. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2018-23-3-6-164-170>.

Для корреспонденции: Яргунин Сергей Анатольевич, кандидат медицинских наук, заведующий отделением хирургии опухолей кожи ГБУЗ «Краснодарский онкологический диспансер №1 МЗКК», Краснодар, 350040, Россия. E-mail: sdocer@rambler.ru.

Yargunin S.A.¹, Lazarev A.F.²

CASE OF FULL RESPONSE TO THE TREATMENT OF PATIENT WITH AGGRESSIVE FORM OF METASTATIC MELANOMA OF THE SKIN.

¹Krasnodar cancer center #1, 350040, Krasnodar, Russian Federation;

²Altay State Medical University, 656038, Barnaul, Russian Federation.

The issues of diagnosis, clinical course, the results of surgical treatment, immunotherapy and combined methods of treatment of patients with metastatic skin melanoma are considered. An attempt has been made to personalize the therapy. Received a complete response to treatment, improving the quality of life while maintaining robustness in a young patient.

Methods. Patient B., 30 years old, who was diagnosed with melanoma of the skin of the back in GBUKODN№1, was operated on in the surgery department of tumors of the skin and soft tissues. After identifying the progression of the disease, the patient was operated on with subsequent adjuvant immunotherapy and radiation therapy. After the progression of the disease was detected, the patient was prescribed a combination of targeted therapy with a full response. When a sustained full response was obtained, the patient was transferred to treatment with PD-1 inhibitors, against the background of which the progression of the disease was revealed, which required a return to the combination targeted therapy, as a result of which a full response was obtained again.

Results. Personalized therapy was performed on a patient with progressive MK. The resulting increase in overall duration and quality of life. A full response to the combined targeted therapy with vemurafenib and cobimetinib was obtained twice after surgery, radiation therapy, immunotherapy (interferon- α) and treatment with control point inhibitors (nivolumab).

Keywords: metastatic melanoma of the skin, surgical treatment, immunotherapy, radiation therapy, vemurafenib, cobimetinib, nivolumab.

For citation: Yargunin S.A., Lazarev A.F. Case of full response to the treatment of patient with aggressive form of metastatic melanoma of the skin. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal*. (Russian Journal of Oncology).

2018; 23 (3–6): 164–170. (In Russ). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2018-23-3-6-164-170>.

For correspondence: *Sergei A. Yargunin*, MD, PhD, the Head of the Department of Surgery for Skin of the Clinical Oncology Dispensary No.1, 350040, Krasnodar, Russian Federation. E-mail: sdocer@rambler.ru

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

Acknowledgment. The study had no sponsorship. The authors express our gratitude to the leadership of State Unitary Hospital No.1 in the person of the chief physician Murashko R.A. for the support and assistance in the work on the article materials.

Received 23 July 2018

Accepted 14 August 2018

Метастатическая меланома кожи (ММК) на сегодняшний день является настоящей проблемой [1, 2]. Прогноз метастатической меланомы IV стадии плохой. Общая годовая выживаемость 25,5% и медианная выживаемость 6,2 мес были отмечены без каких-либо существенных улучшений в течение последних 30 лет до введения новых лекарств (ингибиторов контрольной точки иммунитета и таргетной терапии), которые полностью изменили терапевтический подход и вызвали значительное улучшение показателей выживаемости этих пациентов [3, 4]. В то время как ранее лечение обычно рассматривалось в качестве паллиативного намерения, разработка новых методов иммунотерапии и целевых препаратов полностью изменила терапевтический ландшафт [4]. Локо-региональное рецидивирование является важным фактором риска для отдалённой метастатической болезни, синхронной или метакронной. Терапия для этой модели рецидива менее стандартизирована, чем в большинстве других клинических ситуациях, и варианты варьируются в зависимости от объёма и места заболевания. Терапевтический подход остаётся предпочтительней хирургической резекции [5]. До недавнего времени лечение ММК включало системную терапию препаратами дакарбазина и темодаля – с низкими результатами ответа на лечение [6–9] производными нитрозомочевины, препаратами платины, таксанами или их комбинациями, которые увеличивают медиану выживаемости у пациентов [1, 10–12], а также терапию рекомбинантным интерфероном- α , при которой безрецидивная выживаемость увеличивается, не влияя на общую выживаемость у таких пациентов [13]. Благодаря исследованиям в области молекулярной биологии и иммунологии опухолей, появились новые классы лекарственных препаратов: ингибиторы регуляторных молекул ключевых этапов иммунного ответа (CTLA4, PD1, PD-L1) и ингибиторы тирозиназных рецепторов (BRAF, MEK, NRAS) [4, 14]. Комбинации таргетных препаратов показывают объективно лучший результат по сравнению с применением этих препаратов в монорежиме [4, 15, 16], включая комбинации различных иммунотерапевтических процедур, а также иммунотерапевтических методов, в частности новых целевых препаратов. Дублетные и даже триплетные комбинации с участием этих новых агентов, вероятно, станут новыми золотыми стандартами медицинской помощи [4].

Для ингибиторов киназы наиболее благоприятные выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость (OS) во всех линиях терапии наблюдались для комбинированного ингибирования BRAF плюс MEK. Для ингибиторов иммунной контрольной точки комбинированное ингибирование PD-1 плюс CTLA-4 продемонстрировало лучший резуль-

тат выживаемости во всех категориях, кроме OS в терапии первой линии. Для последнего комбинированное ингибирование PD-1 плюс CTLA-4 показало результаты, сходные с ингибированием PD-1 одним агентом. Сравнение ингибиторов киназы и блокаторов контрольных точек выявило превосходство комбинированного ингибирования BRAF плюс MEK в течение первых 6 мес, а затем перешло к превосходству блокаторов PD-1 отдельно или в комбинации с блокаторами CTLA-4. Эти результаты требуют подтверждения в проспективных клинических испытаниях [17].

Как доклинические, так и ретроспективные клинические данные подтверждают гипотезу о том, что лучевая терапия увеличивает частоту ответов на лечение анти-PD-1, стимулируя накопление и активацию CD8 + Т-клеток в микроокружении опухоли. Таким образом, сочетание лучевой терапии с блокирующим антителом к PD-1 может увеличить частоту ответов и даже вызвать долгосрочную выживаемость [18]. Молекулярное профилирование меланомы уже включено в рутинную практику для выявления потенциальных терапевтических целей [19] и является обязательным для разработки эффективных персонализированных терапевтических подходов для пациентов с МК [4, 20]. Пациентам предлагается лечение с таргетной или иммунной терапией ингибиторами контрольной точки. Обе стратегии имеют ограничения, когда не у всех пациентов наблюдаются ответы на лечение [19].

К сожалению, борьба с болезнью не может быть бесконечной и рецидивы являются неизбежными, поэтому также большая роль отводится хирургам в комбинированном лечении больных с метастазами [21]. А на практике врачам приходится полагаться на единичные клинические случаи с быстрой динамикой болезни, классифицировать пациентов в индивидуальные схожие сценарии с тем, чтобы замедлить её течение, попытаться перевести болезнь в управляемый терапевтический процесс, выиграть время для принятия решений [22]. Реальные цепочки терапии отличаются в каждом конкретном случае. Некоторые авторы рекомендуют, чтобы эти сценарии были включены в клинические испытания, либо как критерии включения или факторы стратификации [16]. Тем не менее необходимы дополнительные исследования для определения оптимальной комбинации и последовательности лечения. Кроме того, чтобы максимизировать преимущества этих различных новых вариантов лечения, крайне важен подбор наиболее подходящих пациентов для терапии [14]. Таким образом, подобный вариант не только возможен, но и может являться единственным способом для получения доказательств более эффективных и индивидуальных подходов к лечению для пациентов с метастатической меланомой

Материалы и методы

Пациентка Б., 30 лет, у которой диагностирована меланома кожи спины в ГБУЗКОД №1, оперирована в отделении хирургии опухолей кожи и мягких тканей. После выявления прогрессирования заболевания пациентка прооперирована с последующей адъювантной иммунотерапией, лучевой терапией. После выявленного прогрессирования заболевания пациентке назначалась комбинированная таргетная терапия с полным ответом. При полученном устойчивом полном ответе больная была переведена на терапию PD-1-ингибиторами, на фоне которой выявлено прогрессирование заболевания, потребовавшее возврата к комбинированной таргетной терапии, в результате применения которой был получен повторно полный ответ.

Результаты

Произведена персонализированная терапия пациентки с прогрессирующей МК. Получено увеличение общей продолжительности и качества жизни. Дважды получен полный ответ на комбинированную таргетную терапию вемурафенибом с кобиметинибом после хирургического, лучевого лечения, иммунотерапии (интерфероном- α) и лечения ингибиторами контрольных точек (ниволумабом).

Клиническое наблюдение

Из анамнеза пациентки Б.: пигментное новообразование на коже спины коричневого цвета наблюдается в течение многих лет. За последний год стала отмечать его рост, потемнение, изменение контуров. Около 2 мес назад появился зуд в области образования. Опухоль легко травмируется, после чего периодически отмечает кровянистые выделения из опухоли. Обратилась в КОД № 1 в начале августа 2015 г., обследована, госпитализирована в ОО № 6 для хирургического лечения. Объективно: на коже межлопаточной области имеется новообразование черно-коричневого цвета, неоднородной структуры, на широком основании, диаметром 1,2 см, высотой

0,3 см, без роста волос, местами с блестящей поверхностью (рис. 1). При дерматоскопии (рис. 1) опухоль асимметрична, имеется атипичная пигментная сеть, видна бело-голубая вуаль. Регионарные лимфоузлы (л/у) не увеличены. УЗИ от 13.08.2015 – без особенностей. Рентгенография от 13.08.2015 – легкие и сердце в пределах нормы.

Пациентка прооперирована 25.08.2015 – выполнено широкое иссечение опухоли кожи спины с реконструктивно-пластическим компонентом. По ПГИ – узловая пигментная меланома из веретенообразных и невусообразных клеток без изъязвления, высота по Бреслоу 2 мм, II уровень инвазии по Кларку, на фоне предшествующего невуса, митозы 1 на мм², выраженная лимфоидная инфильтрация. По линиям отсечения опухолевого роста нет. Окончательный диагноз: МБЛ кожи спины, pT2aNoMo, IB st., после оперативного лечения, II кл. гр. Учитывая стадию заболевания, пациентка была оставлена под динамическим контролем 1 раз в 3 мес. При очередном обследовании 24.02.2016 на УЗИ – в правой подмышечной области визуализируется 1 округлой формы л/у без дифференциации на слои 19 x 15 мм, в левой аксиллярной области – аналогичный л/у 13 x 10 мм – Метастаз? (МТС). Выполнена тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия (ТАПБ) под УЗИ – наведением трехкратно с 29.02 по 03.03.2016 – цитологическое исследование (ЦИ): среди крови поля клеток меланомы из правой подмышечной области. Из левой подмышечной области: опухолевых клеток не обнаружено. Рентгенография легких (РГ-ОГК) от 29.02.2016 – патологии не выявлено. Пациентке выполнена 16.03.16 – подмышечная лимфаденэктомия справа. ПГИ – в 1-м л/у – мтс меланомы с инвазией в капсулу узла. На врачебном консилиуме 30.03.16 назначена иммунотерапия (ИТ) интерфероном- α 3 млн Ед 3 раза в нед подкожно до 12 мес и послеоперационная ДГТ на правую подмышечную область.

01.04.2016 – выявлена BRAF-мутация в гене V600E. При УЗИ исследовании от 07.04.2016 появи-



Рис. 1. Опухоль кожи спины (макроскопия и дерматоскопия)

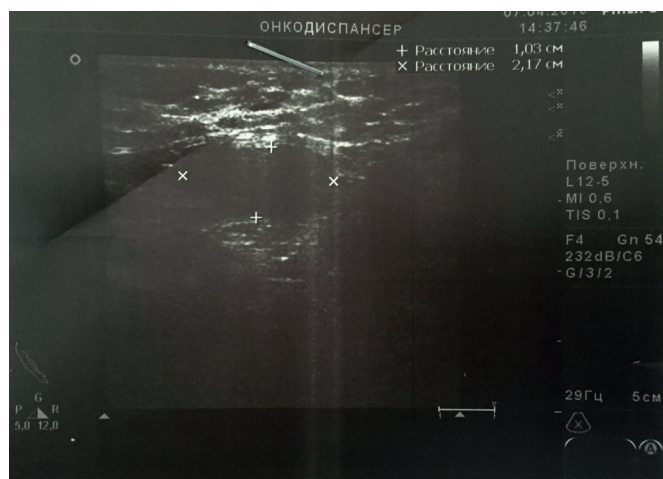


Рис. 2. Метастаз подмышечного л/у слева

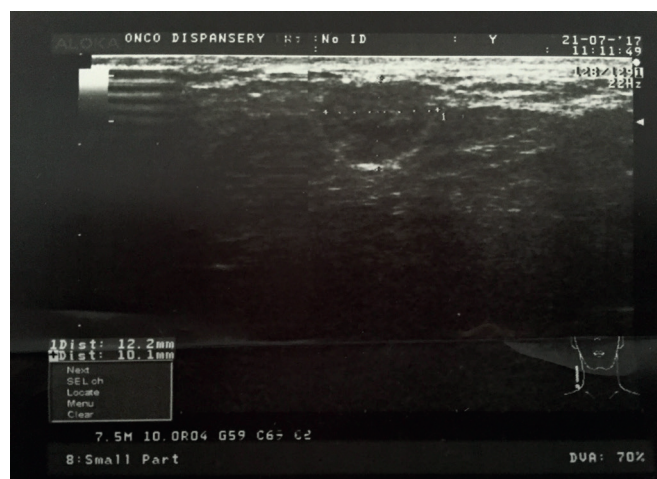


Рис. 3. Картина мтс-поражения шейного л/у справа

лись явные признаки метастатического поражения л/у подмышечной области слева (рис. 2): увеличение размеров, отсутствие дифференциации на слои, гипоэхогенность.

Произведена повторная ТАПБ л/у под УЗ-контролем. По ЦИ – получены клетки меланомы. Пациентке выполнено КТ органов грудной клетки с захватом подмышечных зон 12.04.2016 – выявлено жидкостное отграничение в правой подмышечной области на фоне послеоперационных изменений – серома. Левосторонняя подмышечная лимфаденопатия. КТ-признаков шейного и внутригрудного МТС-процесса не выявлено. Киста гайморовой пазухи слева. КТ-признаков очаговой патологии головного мозга не выявлено.

14.04.2016 выполнена подмышечная лимфаденэктомия слева. На ПГИ – в 3 л/у мтс пигментной меланомы с инвазией в капсулу л/у. На врачебном консилиуме решено произвести эскалацию дозы интерферона-α до 6 млн Ед 3 раза в нед подкожно (п/к) с контролем каждые 3 мес и лучевую терапию (ЛТ) на подмышечные области. С 07.05 по 31.05.2016 проведена дистанционная ЛТ на правую и левую подмышечную области на аппарате «Рокус-АМ» статическим методом в режиме ускоренного фракционирования с ритмом облучения 5 раз в нед 1 поле (правая подмышечная область) – ВДФ- 65 ЕД (40 Гр), 2 поле (левая подмышечная область) ВДФ- 65 Ед (40 Гр).

В течение 14 последующих мес при контрольных обследованиях патологии не было выявлено. На УЗИ периферических л/у 21.07.17 (рис. 3) выявлено узловое образование боковой поверхности шеи справа (метастаз в л/у?). Выполнена ТАПБ с ЦИ 21.07.2017 – найдены клетки меланомы.

Кт от 01.08.17 – лимфаденопатия шеи (передние и задние группы размерами до 1,05 см), фибротические изменения аксиллярных областей с обеих сторон. Единичные мелкие очаги в нижней доле легкого слева без однозначных признаков их характера. Кистовидная трансформация левой доли щитовидной железы. Учитывая наличие подтвержденного мтс-поражения л/у шеи, 04.08.17 выполнена правосторонняя селективная заднелатеральная шейная лимфаденэктомия. По ПГИ в 2-х л/у мтс пигментной меланомы с инвазией в капсулу узла. Решено произ-

вести эскалацию дозы (14.08.2017) интерферона-α до 9 млн Ед п/к 3 раза в нед с контролем каждые 3 мес, консультация хирурга центра грудной хирургии (ЦГХ).

На контрольном КТ-органов грудной клетки 13.09.2017 выявлено мтс поражение л/у средостения и околопочечной клетчатки, образование в щитовидной железе неясной этиологии. Пациентка консультирована в федеральном центре 15.09.2017 – рекомендовано проведение комбинированной схемы лечения BRAF+MEK- ингибиторами. С 25.09.17 начата терапия добрафениб 150 мг 2 раза в сут + траметиниб 2 мг 1 раз ежедневно. По ПЭТ/КТ, произведенному через 2 мес от начала лечения (29.11.2017) данных о наличии активной специфической ткани на момент исследования не получено. Анализ ЛДГ от 02.02.2018 имел нормальные величины 403 Ед\л (N=210-450 Ед\л). ПЭТ/КТ от 20.02.2018 и 18.05.2018 – данных о наличии активной специфической ткани на момент исследования не получено. ЛДГ от 02.03.2018 – 403,5 Ед\л.

Повторная консультация федерального центра от 05.2018: учитывая полный ответ на терапию таргетными препаратами, отсутствие прогрессирования заболевания, рекомендован перевод на анти-PD иммунные препараты. Пациентке назначен ниволумаб 3 мг/кг в/в капельно 1 раз в 3 нед. Через 5 мес лечения по ПЭТ КТ от 22.10.2018 – данных о наличии активной опухолевой ткани не получено – без отрицательной динамики. Однако при контрольном ПЭТ КТ (рис. 4) через 8 мес от начала лечения анти-PD иммунными препаратами от 22.01.2019 – при сравнении с 22.10.2018 – выявлена отрицательная динамика за счет появления образования парапанкреатической клетчатки с патологическим метаболизмом 18F-ФДГ.

На УЗИ от 23.01.2019 – УЗ-картина хронического калькулёзного холецистита, полипоз желчного пузыря. Отмечается увеличение размеров образования желчного пузыря. УЗ-картину в ПЖ следует дифференцировать между псевдокистой и мтс. МРТ от 24.01.2019 – МР-картина увеличенного л/у (2,5х2,5 см) в области парапанкреатической клетчатки, накапливающего контраст (мтс?), перегиба в области шейки ЖП. Диффузные дистрофические изменения в ПЖ. Свободной жидкости в брюшной поло-

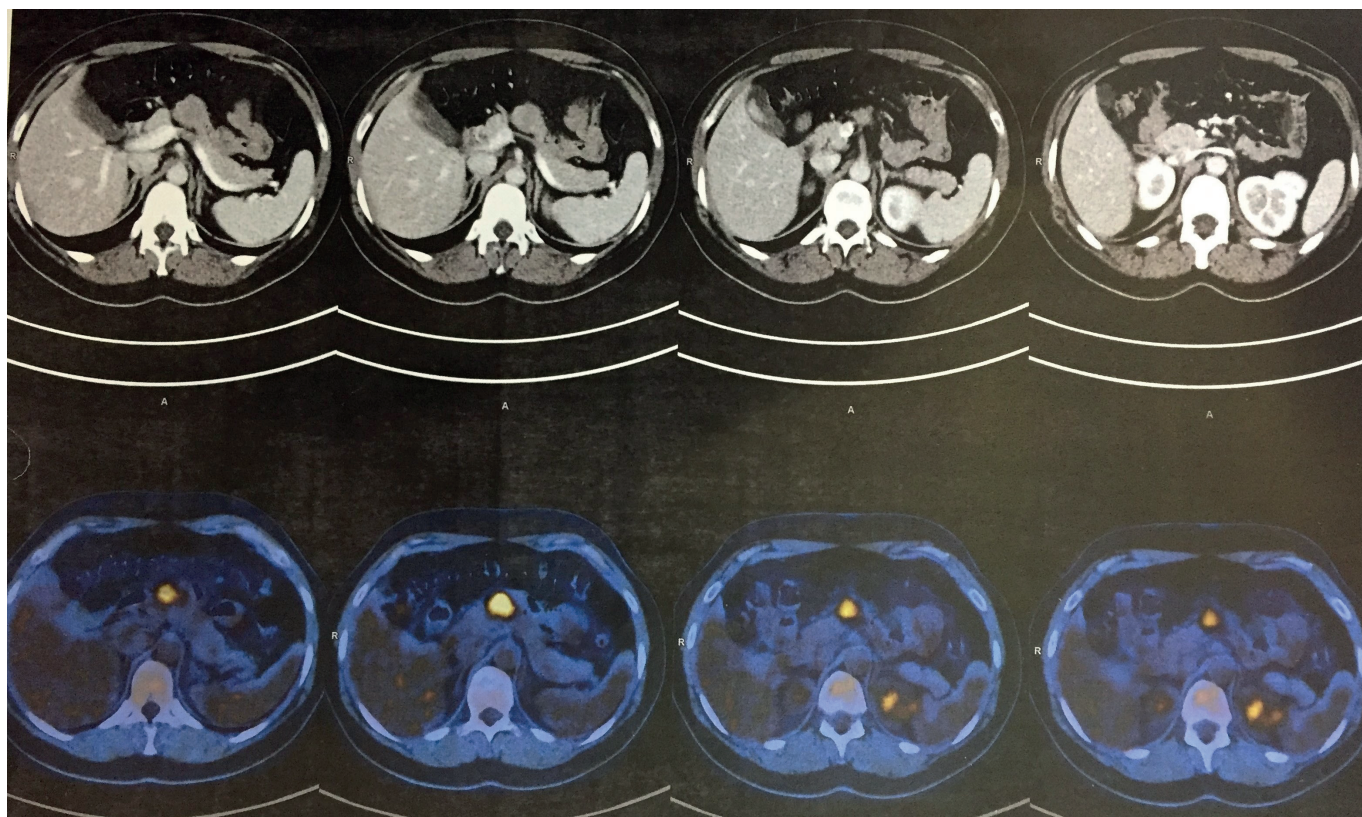


Рис. 4. ПЭТ КТ очагового образования парапанкреатической клетчатки

сти не выявлено. Проведён врачебный консилиум 25.01.2019 – с учётом молодого возраста пациентки и общего удовлетворительного состояния (ECOG-0), наличия мутации BRAF в опухолевой ткани – решено возобновить терапию комбинацией таргетных препаратов (добрафениб 150 мг 2 раза в сут + траметиниб 2 мг 1 раз ежедневно).

При контрольном МРТ от 05.03.2019: визуализируемая ранее от 24.01.19 структура в парапанкреатической клетчатке не визуализируется. Исследование УЗИ от 05.03.2019 – подтверждает отсутствие мтс.

Таким образом, на данный момент у пациентки наблюдается полный ответ на фоне таргетного комбинированного лечения. Выживаемость без прогрессирования у пациентки составила 6 мес, общая выживаемость – 46 мес на момент публикации. Пациентка продолжает лечение.

Заключение

У пациентки удалось достичь полного ответа на комбинированном таргетном лечении с последующим прогрессированием при переводе на ингибиторы контрольных точек и быстрый полный ответ при возврате на таргетную комбинированную терапию. Данный случай можно рассматривать как вариант персонализации лечения с полным ответом, который позволил сохранить пациентке удовлетворительное самочувствие и активный образ жизни, улучшить её качество, дать надежду на полное выздоровление.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Благодарности. Выражаем благодарность руководству ГБУЗ КОД №1 в лице главного врача Мурашко Р.А. за оказанную поддержку и помощь в работе над материалами статьи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Демидов Л.В., Утяшев И.А., Харкевич Г.Ю. Роль вемурафениба в лечении диссеминированной меланомы кожи. *Современная онкология*. 2013; 2: 58–61.
2. Орлова К.В., Харкевич Г.Ю., Демидов Л.В. Молекулярно-генетическая гетерогенность меланомы кожи и ее значение для разработки индивидуальных подходов к лечению. *Фарматека*. 2014; 17:18–24.
3. Fava P., Astrua C., Sanlorenzo M., Ribero S., Brizio M., Filippi A.R. et al. Treatment of metastatic melanoma: a multidisciplinary approach. *G. Ital. Dermatol. Venereol.* 2017; 152 (3): 241–61. Doi: 10.23736/S0392-0488.17.05633-4. Epub 2017 Mar 14. Review. PMID: 28290625.
4. Ascierto P.A., Puzanov I., Agarwala S.S., Bifulco C., Botti G., Caracò C. et al. Perspectives in melanoma: Meeting report from the Melanoma Bridge (30 November–2 December, 2017, Naples, Italy). *J. Transl. Med.* 2018; 16: 207. Published online 2018 Jul 21. Doi: 10.1186/s12967-018-1568-6. PMCID: PMC6054754.
5. Testori A., Ribero S., Bataille V. Diagnosis and treatment of intracranial melanoma metastases. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2017; 43 (3): 544–60. DOI: 10.1016/j.ejso.2016.10.005. Epub 2016 Oct 27. Review. PMID: 27923593.
6. Miller A.J., Mihm M.C., Jr. Melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355 (1): 51–65. PMID: 16822996.
7. Fecher L.A., Cummings S.D., Keefe M.J., Alani R.M. Toward a molecular classification of melanoma. *J. Clin. On-*

- col. 2007; 25 (12): 1606–0. PMID: 17443002. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.0442.
8. Ko J.M., Fisher D.E. A new era: melanoma genetics and therapeutics. *J. Pathol.* 2011; 223: 241–50. DOI: 10.1002/path.2804. Epub 2010 Oct 28. Review. PMID: 21125678.
9. Vidwans S.J., Flaherty K.T., Fisher D.E., Tenenbaum J.M., Travers M.D., Shrager J.A. Melanoma molecular disease model. *PLoS One.* 2011; 6 (3): e18257. PMID: 21479172. PMCID: PMC3068163. DOI: 10.1371/journal.pone.0018257.
10. Stinchcombe T.E., Socinski M.A., Walko C.M., O'Neil B.H., Collichio F.A., Ivanova A. et al. Phase I and pharmacokinetic trial of carboplatin and albumin-bound paclitaxel, ABI-007 (Abraxane®) on three treatment schedules in patients with solid tumors. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2007; 60 (5): 759–66. Epub 2007 Feb 7. PMID: 17285317.
11. Hersh E.M., O'Day S.J., Ribas A., Samlowski W.E., Gordon M.S., Shechter D.E. et al. A phase 2 clinical trial of nab-paclitaxel in previously treated and chemotherapy-naïve patients with metastatic melanoma. *Cancer.* 2010; 116 (1): 155–63. DOI: 10.1002/cncr.24720. PMID: 19877111.
12. Kottschade L.A., Suman V.J., Amatruda T.3rd, McWilliams R.R., Mattar B.I., Nikcevich D.A. et al. A phase II trial of nab-paclitaxel (ABI-007) and carboplatin in patients with unresectable stage IV melanoma. *Cancer.* 2011; 117 (8): 1704–10. DOI: 10.1002/cncr.25659. Epub 2010 Nov 8. PMID: 21472717.
13. Eggermont A.M., Chiarion-Sileni V., Grob J.J., Dummer R., Wolchok J.D., Schmidt H. et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16(5): 522–30. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70122-1. Epub 2015 Mar 31. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2015 Jun; 16(6):e262. *Lancet Oncol.* 2016 Jun; 17 (6):e223. PMID: 25840693.
14. Строяковский Д.Л., Абрамов М.Е., Демидов Л.В., Новик А.В., Орлова К.В., Проценко С.А. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи. *Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей.* 2017; 190–202. DOI: 10.18027/2224-5057-2017-7-3s2-190-202.
15. Fedorenko I.V., Abel E.V., Koomen J.M., Fang B., Wood E.R., Chen Y.A. et al. Fibronectin induction abrogates the BRAF inhibitor response of BRAF V600E/PTEN-null melanoma cells. *Oncogene.* 2015; DOI: 10.1038/onc.2015.188. [Epub ahead of print]. PMID: 26 52.
16. Grob J.J., Amonkar M.M., Karaszewska B., Schachter J., Dummer R., Mackiewicz A. et al. Comparison of dabrafenib and trametinib combination therapy with vemurafenib monotherapy on health-related quality of life in patients with unresectable or metastatic cutaneous BRAF Val600-mutation-positive melanoma (COMBI-v): results of a phase 3, *op Lancet Oncol.* 2015; 16: 1389–98. PMID: 26433819. Doi: 10.1016/S1470-2045(15)00087-X.
17. Ugurel S., Röhm J., Ascierto P.A., Flaherty K.T., Grob J.J., Hauschild A. et al. Survival of patients with advanced metastatic melanoma: the impact of novel therapies-update 2017. *Eur. J. Cancer.* 2017; 83:247–257. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.06.028. Epub 2017 Aug 23. Review. PMID: 28756137. Doi: 10.1016/j.ejca.2017.06.028. Epub 2017 Aug 23. Review. PMID: 28756137.
18. De Wolf K., Kruse V., Sundahl N., van Gele M., Chevolet I., Speckaert R. et al. A phase II trial of stereotactic body radiotherapy with concurrent anti-PD1 treatment in metastatic melanoma: evaluation of clinical and immunologic response. *J. Transl. Med.* 2017; 15 (1):21. DOI: 10.1186/s12967-017-1123-x. PMID: 28137295.
19. Christiansen S.A., Khan S., Gibney G.T. Targeted Therapies in Combination With Immune Therapies for the Treatment of Metastatic Melanoma. *Cancer J.* 2017; 23(1): 59–62. DOI: 10.1097/PPO.0000000000000245. Review. PMID: 28114256.
20. Marzagalli M., Casati L., Moretti R.M., Montagnani Marelli M., Limonta P. Estrogen Receptor β Agonists Differentially Affect the Growth of Human Melanoma Cell Lines. *PLoS One.* 2015; 10 (7): e0134396. DOI: 10.1371/journal.pone.0134396. eCollection 2015. PMID: 26225426 [PubMed – in process]. PMCID: PMC4520550.
21. DePeralta D.K., Zager J.S. Metastasectomy for Abdominal Visceral Oligometastatic Melanoma. *JAMA Surg.* 2017; 152 (7): 678. DOI: 10.1001/jamasurg.2017.0460. PMID: 28384678 Doi: 10.1001/jamasurg.2017.0460.
22. Barber D.L., Wherry E.J., Masopust D., Zhu B., Allison J.P., Sharpe A.H. et al. Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection. *Nature.* 2006; 439 (7077): 682–7.

REFERENCES

1. Demidov L.V., Utyashev I.A., Harkevich G.Y. The role of vemurafenib in the treatment of disseminated skin melanoma. *Sovremennaya onkologiya.* 2013; 2: 58–61. (in Russian)
2. Orlova K.V., Harkevich G.Y., Demidov L.V. Molecular genetic heterogeneity of skin melanoma and its importance for the development of individual approaches to treatment. *Farmateka.* 2014; 17:18–24. (in Russian)
3. Fava P., Astrua C., Sanlorenzo M., Ribero S., Brizio M., Filippi A.R. et al. Treatment of metastatic melanoma: a multidisciplinary approach. *G. Ital. Dermatol. Venereol.* 2017; 152 (3): 241–61. DOI: 10.23736/S0392-0488.17.05633-4. Epub 2017 Mar 14. Review. PMID: 28290625.
4. Ascierto P.A., Puzanov I., Agarwala S.S., Bifulco C., Botti G., Caracò C. et al. Perspectives in melanoma: Meeting report from the Melanoma Bridge (30 November–2 December, 2017, Naples, Italy). *J. Transl. Med.* 2018; 16: 207. Published online 2018 Jul 21. Doi: 10.1186/s12967-018-1568-6. PMCID: PMC6054754.
5. Testori A., Ribero S., Bataille V. Diagnosis and treatment of in-transit melanoma metastases. *Eur. J. Surg. Oncol.* 2017; 43(3): 544–560. DOI: 10.1016/j.ejso.2016.10.005. Epub 2016 Oct 27. Review. PMID: 27923593.
6. Miller A.J., Mihm M.C., Jr. Melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355 (1): 51–65. PMID: 16822996.
7. Fecher L.A., Cummings S.D., Keefe M.J., Alani R.M. Toward a molecular classification of melanoma. *J. Clin. Oncol.* 2007; 25 (12): 1606–20. PMID: 17443002. DOI: 10.1200/JCO.2006.06.0442.
8. Ko J.M., Fisher D.E. A new era: melanoma genetics and therapeutics. *J. Pathol.* 2011; 223: 241–50. DOI: 10.1002/path.2804. Epub 2010 Oct 28. Review. PMID: 21125678.
9. Vidwans S.J., Flaherty K.T., Fisher D.E., Tenenbaum J.M., Travers M.D., Shrager J. A melanoma molecular disease model. *PLoS One.* 2011; 6(3): e18257. PMID: 21479172. PMCID: PMC3068163. DOI: 10.1371/journal.pone.0018257.
10. Stinchcombe T.E., Socinski M.A., Walko C.M., O'Neil B.H., Collichio F.A., Ivanova A. et al. Phase I and pharmacokinetic trial of carboplatin and albumin-bound paclitaxel, ABI-007 (Abraxane®) on three treatment schedules in patients with solid tumors. *Cancer Chemother. Pharmacol.* 2007; 60 (5): 759–66. Epub 2007 Feb 7. PMID: 17285317.
11. Hersh E.M., O'Day S.J., Ribas A., Samlowski W.E., Gordon M.S., Shechter D.E. et al. A phase 2 clinical trial of nab-paclitaxel in previously treated and chemotherapy-naïve patients with metastatic melanoma. *Cancer.* 2010; 116 (1): 155–63. DOI: 10.1002/cncr.24720. PMID: 19877111.
12. Kottschade L.A., Suman V.J., Amatruda T., McWilliams R.R., Mattar B.I., Nikcevich D.A. et al. A phase II trial of nab-paclitaxel (ABI-007) and carboplatin in patients with unresectable stage IV melanoma. *Cancer.* 2011; 117 (8): 1704–10. doi: 10.1002/cncr.25659. Epub 2010 Nov 8. PMID: 21472717.
13. Eggermont A.M., Chiarion-Sileni V., Grob J.J., Dummer R., Wolchok J.D., Schmidt H. et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015; 16(5): 522–30. DOI: 10.1016/S1470-

- 2045(15)70122-1. Epub 2015 Mar 31. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2015 Jun; 16 (6):e262. *Lancet Oncol.* 2016 Jun;17 (6):e223. PMID: 25840693.
14. Stroyakovskij D.L., Abramov M.E., Demidov L.V., Novik A.V., Orlova K.V., Procenko S.A. et al. Practical recommendations for the treatment of skin melanoma. *Prakticheskie rekomendacii po lekarstvennomu lecheniyu zlokachestvennyh opuholej.* 2017; 190-202. DOI: 10.18027/2224-5057-2017-7-3s2-190-202. (in Russian)
15. Fedorenko I.V., Abel E.V., Koomen J.M., Fang B., Wood E.R., Chen Y.A., et al. Fibronectin induction abrogates the BRAF inhibitor response of BRAF V600E/PTEN-null melanoma cells. *Oncogene.* 2015; Jun 15. DOI: 10.1038/ncr.2015.188. [Epub ahead of print]. PMID: 26 52.
16. Grob J.J., Amonkar M.M., Karaszewska B., Schachter J., Dummer R., Mackiewicz A. et al. Comparison of dabrafenib and trametinib combination therapy with vemurafenib monotherapy on health-related quality of life in patients with unresectable or metastatic cutaneous BRAF Val600-mutation-positive melanoma (COMBI-v): results of a phase 3. *Lancet Oncol.* 2015; 16: 1389-98. PMID: 26433819. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)00087-X.
17. Ugurel S., Röhm J., Ascierto P.A., Flaherty K.T., Grob J.J., Hauschild A., et al. Survival of patients with advanced metastatic melanoma: the impact of novel therapies-update 2017. *Eur. J. Cancer.* 2017; 83: 247-57. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.06.028. Epub 2017 Aug 23. Review. PMID: 28756137. Doi: 10.1016/j.ejca.2017.06.028. Epub 2017 Aug 23. Review. PMID: 28756137.
18. De Wolf K., Kruse V., Sundahl N., van Gele M., Chevolet I., Speeckaert R. et al. A phase II trial of stereotactic body radiotherapy with concurrent anti-PD1 treatment in metastatic melanoma: evaluation of clinical and immunologic response. *J. Transl. Med.* 2017; 15 (1): 21. DOI: 10.1186/s12967-017-1123-x. PMID: 28137295.
19. Christiansen S.A., Khan S., Gibney G.T. Targeted Therapies in Combination With Immune Therapies for the Treatment of Metastatic Melanoma. *Cancer J.* 2017; 23 (1): 59–62. DOI: 10.1097/PPO.0000000000000245. Review. PMID: 28114256.
20. Marzagalli M., Casati L., Moretti R.M., Montagnani Marelli M., Limonta P. Estrogen Receptor β Agonists Differentially Affect the Growth of Human Melanoma Cell Lines. *PLoS One.* 2015; 10 (7): e0134396. DOI: 10.1371/journal.pone.0134396. eCollection 2015. PMID: 26225426 [PubMed - in process]. PMCID: PMC4520550.
21. DePeralta D.K., Zager J.S. Metastasectomy for Abdominal Visceral Oligometastatic Melanoma. *JAMA Surg.* 2017; 152 (7): 678. DOI: 10.1001/jamasurg.2017.0460. PMID: 28384678 Doi: 10.1001/jamasurg.2017.0460.
22. Barber D.L., Wherry E.J., Masopust D., Zhu B., Allison J.P., Sharpe A.H. et al. Restoring function in exhausted CD8 T cells during chronic viral infection. *Nature.* 2006; 439 (7077): 682–7. PMID: 16444541.

Поступила 23.07.2018
Принята к печати 14.08.2018