

Коржевская Е.В., Лушникова А.А., Цыганова И.В., Михайлова И.Н., Понкратова Д.А.

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ МЕЛАНОМЫ ВУЛЬВЫ С УЧЕТОМ РЕЗУЛЬТАТОВ ГЕНЕТИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, г. Москва

В статье описаны два клинических наблюдения пациенток с онкологическиотягощенным анамнезом, у которых была диагностирована меланома вульвы. В биопсийном материале у обеих пациенток с помощью специфичной ПЦР была обнаружена мутация в экзоне 11 гена KIT при отсутствии мутаций в гене BRAF. Отмечена положительная динамика в ответ на терапию тирозинкиназным ингибитором иматинибом (Гливек). В процессе дальнейшего лечения у одной из пациенток в метастатически измененном паховом лимфатическом узле была обнаружена минорная мутация гена NRAS, что свидетельствует о молекулярной неоднородности меланомы вульвы как одной из причин приобретенной резистентности к таргетной терапии.

Ключевые слова: меланома вульвы; генные мутации; таргетная терапия.

Для цитирования: Российский онкологический журнал. 2015; 20 (6): 30–33.

TARGET THERAPY OF THE VULVAR MELANOMA BASED ON THE GENETIC STUDY RESULTS

Korzhevskaya E.V., Lushnikova A.A., Tsyganova I.V., Mikhailova I.N., Ponkratova D.A.

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, 115478, Moscow, Russian Federation

The article presents two clinical cases of female patients with cancer family history, who have been diagnosed melanoma of the vulva (MV). Using specific PCR and PCR product sequencing, exon 11KIT gene mutation was detected in tumor biopsy samples obtained from the patients, while BRAF gene mutations were absent. Positive dynamics in response to therapy with tyrosine kinase inhibitor Imatinib (Gleevec) was revealed. During the further treatment in one of the patients a minor NRAS gene mutation was found in metastatic modified inguinal lymph node, indicating a molecular heterogeneity of MV as one of the causes for acquired resistance to targeted therapy.

Key words: melanoma of the vulva; gene mutation; targeted therapy.

Citation: Rossiiskii onkologicheskii zhurnal. 2015; 20 (6): 30–33. (In Russ.)

Correspondence to: Ekaterina Korzhevskaya – MD, PhD; e-mail: drkorzhevskaya@mail.ru.

Received 09.07.15

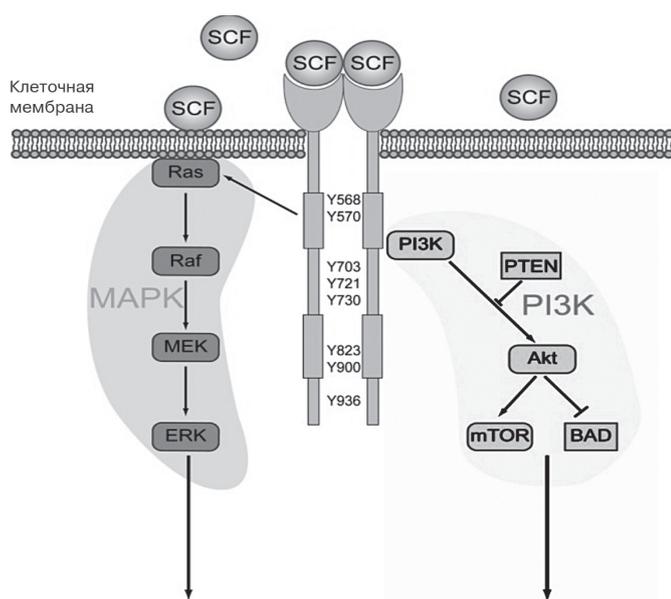
Около 3% всех меланом у женщин локализуется в генитальном тракте. Наиболее распространенной формой меланом органов женской репродуктивной системы является меланома вульвы (МВ), которая занимает 2-е место среди всех злокачественных опухолей вульвы и составляет 2–10% от всех первичных злокачественных неоплазий этого органа [1]. Обычно МВ диагностируют у пациенток в менопаузе (средний возраст 55–59 лет) и старше, однако возрастной диапазон очень широкий: от 18 до 80 лет. В 90% случаев МВ возникает у представительниц европеоидной расы. Средний возраст обследованных нами пациенток составил 68 (10–99) лет с локализацией первичной МВ в области клитора (16% наблюдений), больших половых губ (до 30%), малых половых губ (26%), половых губ с одной стороны (21%) и в неуточненной области (2%) [2].

Меланомы слизистых оболочек – агрессивные опухоли, которые отличаются от меланом кожи по целому ряду клинических и гистопатологических характеристик, а также по терапевтическим подходам. Несмотря на то, что для клинического течения МВ характерны не только местный рецидив и/или регионарные метастазы, но и отдаленные метастазы в различных органах и тканях, эту опухоль нельзя назвать заболеванием с однозначно неблагоприятным прогнозом.

Генетические исследования меланом позволили обнаружить целый ряд мутаций, активирующих клеточные сигнальные пути, а это привело к новым подходам в терапии опухолей, включая МВ, а именно к применению таргетной терапии. Лечение таргетными препаратами предусматривает ингибирование путей передачи сигналов в опухолевой клетке. Таргетная терапия назначается в монорежиме, в комбинациях препаратов друг с другом или в сочетании с химиопрепаратами.

Показано, что в участках кожи, подвергающихся повышенному облучению, высока частота мутаций гена *BRAF*, тогда как в акральных меланоммах и меланоммах слизистых оболочек преобладают другие генетические нарушения. Для меланом слизистых оболочек, ногтевого ложа, ладонной и подошвенной поверхностей кожи диагностическое значение имеют мутации и амплификации гена *KIT*. Частота этих мутаций в меланоммах слизистой составляет 11–21% [3, 4]. По другим данным, активирующие мутации гена *KIT* выявляют в 15–40% случаев меланом слизистых оболочек, наиболее часто – в аноректальных меланоммах и меланоммах наружных половых органов, включая меланомы вульвы и влагалища, и лишь в 2–6% случаев поверхностной меланомы [5]. Таким образом, результаты исследований показывают, что частота мутаций гена *KIT* в первичной меланоме слизистых оболочек существенно зависит от локализации опухоли: она значительно выше в меланоме вульвы, чем в других типах меланом слизистых оболочек (35% против 10%). У 71 шведской пациентки в меланоммах вла-

Для корреспонденции: Коржевская Екатерина Викторовна – канд. мед. наук, врач гинекологического отделения; 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24, e-mail: drkorzhevskaya@mail.ru.



Выживание клеток/Пролиферация/Дифференцировка/Меланогенез

Схема KIT-сигналинга и активации MAPK- и PI3K-сигнальных каскадов. SCF – фактор роста стволовых клеток; PI3K – фосфоинозитид-3-киназа; PTEN – фосфатаза, негативный регулятор PI3K – сигнального пути; Akt – серин-треониновая протеинкиназа; mTOR – регуляторный клеточный белок в составе комплексов mTOR1 и mTOR2; BAD – Bcl 2-связывающий белок, участвующий в регуляции апоптоза; RAS-Raf-MEK – белки в составе митогенного MAPK-сигнального каскада, регулирующие клеточный метаболизм, деление и апоптоз.

галища была отмечена высокая частота мутаций гена *NRAS* (43%). Следовательно, в меланоммах слизистых оболочек активируются оба сигнальных пути – RAF/MEK/ERK и PI3K/AKT [6]. Однако генетический анализ 65 образцов меланом вульвы и влагалища немецких пациенток выявил примерно одинаковую (~12%) частоту мутаций гена *NRAS* и амплификаций гена *KIT* при отсутствии мутаций гена *BRAF*. Мутации гена *KIT* были обнаружены в 30 из 65 опухолей вульвы и влагалища, включая 6 случаев из 7 с амплификацией гена *KIT* [7]. Эти данные подтверждают молекулярно-генетическую неоднородность меланом слизистых оболочек. Несмотря на то, что опухоли с активирующими мутациями гена *KIT* чувствительны к иматинибу, большинство из них со временем приобретают резистентность к таргетной терапии этим препаратом или комбинацией иматиниб + нилотиниб + дасатиниб за счет конкурентного ингибирования MAPK/PI3K-сигнальных каскадов. Это говорит о необходимости поиска альтернативных ингибиторов, что связано с широким скринингом меланом на мутации онкогенов и кандидатных генов.

Большинство активирующих мутаций локализовано в 11-м экзоне гена *KIT*, который кодирует подмембранный домен рецептора, и представлено однонуклеотидными заменами. Как правило, мутантный генотип в первичной опухоли и метастазах меланомы слизистых оболочек совпадает [8]. Протоонкоген *KIT* (*c-kit*) кодирует трансмембранный тирозинкиназный рецептор KИT фактора роста стволовых клеток – KИT/SCF-R, который играет важную роль в регуляции дифференцировки меланоцитов и миграции этих клеток. Этот рецептор активирует несколько важнейших сигнальных путей, включая RAS-

МАРК и PI3K-AKT (см. рисунок). При связывании молекул SCF (лиганда) с рецептором происходит димеризация, фосфорилирование и активация тирозинкиназы KИT. Фосфорилированные остатки тирозина (Y568-Y936) высокоспецифично взаимодействуют с другими сигнальными молекулами, активируя соответствующие пути и регулируя ключевые клеточные функции [6].

Исследование молекулярных механизмов развития меланомы способствовало разработке целого ряда таргетных препаратов, которые стали широко использоваться в качестве альтернативной терапии меланом слизистых оболочек с драйверными мутациями, включая мутации в гене *KIT* [9]. Поэтому генетическое тестирование меланом слизистых оболочек является важным этапом лечения, улучшающим выживаемость и качество жизни больных.

Напомним, что прорыв в лечении диссеминированной меланомы произошел в 2011 г., когда FDA (Федеральное управление по контролю качества пищевых продуктов и медикаментов США) зарегистрировало новый препарат для лечения меланомы – вемурафениб, применение которого улучшило общую выживаемость пациентов по сравнению со стандартной химиотерапией. В основе действия вемурафениба лежит избирательное ингибирование активности мутантной серин-треониновой протеинкиназы BRAF, обнаруженной в 60% меланом кожи. Самой частой мутацией в гене *BRAF* при меланоме кожи является мутация *V600E* – аминокислотная замена валина на глутамин, что приводит к гиперактивации BRAF и соответствующего внутриклеточного пути передачи сигнала. Помимо мутации *V600E* в гене *BRAF* встречаются и другие мутации (*V600K*, *V600R*, *V600D* и др.) [10].

Для молекулярно-направленного ингибирующего действия в отношении активирующих мутаций гена *KIT* в основном применяются иматиниб (Гливек) и нилотиниб (Тасигна). Пациенты с указанными соматическими мутациями отвечают на терапию специфичными ингибиторами тирозинкиназ, а также на системную цитотоксическую химиотерапию.

Цель работы – клинико-генетический анализ пациенток с меланомами вульвы и влагалища. В данной статье описаны 2 наблюдения меланомы вульвы с соматической мутацией гена *KIT*. Обе пациентки имели отягощенную онкологическую наследственность и отреагировали на терапию Гливеком стабилизацией опухолевого процесса.

Материал и методы

Клиническое наблюдение 1.

Пациентка Н., 81 год. У больной первично-множественные злокачественные опухоли: 1) рак Педжета левой молочной железы ПА стадия, состояние после комплексного лечения; 2) меланомы вульвы, состояние в процессе таргетного лечения Гливеком. Безрецидивный период по раку молочной железы составил более 18 лет. Через 17 лет после окончания лечения рака молочной железы была диагностирована пигментная МВ. При гинекологическом осмотре выявлено, что опухоль представлена экзофитным образованием в области клитора, в 3 половых губ с обеих сторон с переходом на наружное отверстие уретры, до с/3 передней и боковых стенок влагалища, синюшного цвета, кровоточащим при дотрагивании. При УЗИ регионарных

лимфатических узлов выявлены метастазы в паховых лимфатических узлах с обеих сторон. Большая соматически отягощена. Хирургическое и лучевое лечение не показаны.

Рак Педжета в левой молочной железе диагностирован в возрасте 63 года, МВ – в 80 лет. Семейный онкологический анамнез отягощен: в трех поколениях у близких родственников пациентки диагностированы рак легкого, тела матки и поджелудочной железы.

Выполнено генетическое исследование биоптата опухоли вульвы. С помощью ПЦР с последующим прямым секвенированием ПЦР-продуктов исследовали мутации в генах *BRAF*, *NRAS*, *KIT*. ПЦР-анализ не выявил мутаций в экзонах 2, 3 гена *NRAS* и в экзоне 15 гена *BRAF*, однако была обнаружена редкая мутация в экзоне 11 гена *KIT*, приводящая к замене глутамина на гистидин в кодоне 556 – Q556→H. Исходя из результатов генетического анализа, пациентке была назначена таргетная терапия Гливеком. По результатам динамического наблюдения в течение 6 мес отмечена стабилизация процесса. Через 6 мес после начала терапии Гливеком отмечено увеличение размеров метастатически измененных паховых лимфатических узлов. Генетический анализ биопсийного материала, полученного из пахового узла, выявил отсутствие мутации гена *KIT*. Однако в ДНК, выделенной из этого метастатического узла, была выявлена минорная мутация в экзоне 2 гена *NRAS*, приводящая к замене глицина на цистеин в кодоне 12 – G12Cys. Считается, что данная мутация резистентна к Гливеку, однако отмечена чувствительность опухолей, несущих эту мутацию, к иммунотерапии интерлейкином и ипилимумабом [13]. Полученные результаты свидетельствуют о молекулярно-генетической неоднородности меланомы слизистых оболочек гениталий, позволяющей опухоли за счет пролиферации клеток, несущих другие драйверные мутации или другие генетические изменения, избежать воздействия таргетных препаратов. Это, по-видимому, одна из причин неэффективности проведения таргетной терапии.

Клиническое наблюдение 2.

Пациентка Ш., 58 лет. Диагноз: беспигментная эпителиоидно-клеточная МВ T2bN0M0. Состояние после нерадикальной операции и шести курсов полихимиотерапии. Прогрессирование заболевания в виде продолженного роста. Состояние после хирургического лечения в объеме широкого иссечения. Прогрессирование заболевания: множественные отдаленные метастазы.

Из анамнеза заболевания: в возрасте 58 лет у больной по м/ж был диагностирован низкодифференцированный рак вульвы. Выполнено удаление опухоли. Через 6 мес после хирургического лечения у пациентки диагностирована рецидивная опухоль в области послеоперационного рубца. Выполнены биопсия рецидивной опухоли и ИГХ-исследование биоптата. Диагностирована МВ. По месту жительства рекомендовано лекарственное лечение. Проведено 6 курсов ПХТ по схеме цисплатин 110 мг и доксорубин 70 мг. Осложнение в процессе лечения: явления невропатии конечностей после ПХТ. Через 3 мес после окончания лечения диагностирован продолженный рост. Проведено хирургическое лечение в объеме широкого иссечения рецидивной опухоли в области преддверия влагалища. Через 9 мес при плановом МРТ органов малого таза заподо-

зрено опухолевое образование у левой боковой стенки таза в развилке наружных и внутренних подвздошных сосудов. Выполнить пункционную биопсию образования не представлялось возможным. Спустя 3 мес, по данным МРТ органов малого таза, отмечено увеличение размеров образования. При цитологическом исследовании пунктата обнаружены клетки меланомы. Проведено обследование больной. При КТ-исследовании органов грудной клетки, брюшной полости, головного мозга на фоне увеличения имеющегося образования вдоль левой боковой стенки таза выявлены множественные метастатические поражения обоих легких, лимфатических узлов средостения и корней легких, паренхимы печени, забрюшинных лимфатических узлов на уровне Th_{xii} - L_v.

Семейный онкологический анамнез отягощен: в трех поколениях у близких родственников пациентки диагностированы рак легкого, желудка и гортани.

Выполнено генетическое исследование. С помощью ПЦР с последующим прямым секвенированием ПЦР-продуктов исследовали мутации в генах *BRAF*, *NRAS* и *KIT*. ПЦР-анализ опухолевой ДНК не выявил мутаций в экзонах 2, 3 гена *NRAS* и в экзоне 15 гена *BRAF*, но была обнаружена аналогичная минорная мутация в экзоне 11 гена *KIT* (аминокислотная замена Q556→H).

Исходя из результатов генетического анализа, пациентке была начата таргетная терапия Гливеком 400 мг 2 раза в неделю. В течение 2 мес приема Гливека была отмечена стабилизация процесса. В дальнейшем через 1,5 мес у больной появился болевой синдром. По данным КТ-исследования органов грудной клетки, брюшной полости, таза выявлена отрицательная динамика. Глибек был отменен, а вместо него назначен Ломустин 80 мг/м² 1 раз в 3 нед.

Обсуждение

Прогностическими факторами выживаемости пациентов с меланомами слизистых оболочек немецкие исследователи считают локализацию первичной опухоли и ее толщину. При адекватной терапии 10-летняя выживаемость пациенток МВ составила 64,5% по сравнению с 22,3% при меланоме слизистых оболочек других локализаций [12].

Исследование молекулярных механизмов развития меланомы способствовало разработке целого ряда таргетных препаратов, которые стали широко использоваться в качестве альтернативной терапии меланом слизистых оболочек с драйверными мутациями, включая мутации гена *KIT* [9]. Однако спектр и частота мутаций при прогрессировании меланом слизистых оболочек изучены недостаточно. Опубликованные данные позволяют предполагать наличие в диссеминированной меланоме разных субклонов опухоли, генотип которых может не совпадать с первичной меланомой. Например, мутации гена *p16/CDKN2A* в метастазе лишь в 31% случаев соответствовали мутациям в первичном очаге. Это создает предпосылки для появления в процессе таргетной терапии резистентных опухолей. Гистопатологический анализ показал, что меланомы с мутациями гена *BRAF* метастазируют с образованием крупных округлых пигментированных очагов чаще, чем меланомы с геном дикого типа или с мутацией гена *NRAS*. Однако в последних уровень пролиферации опухолевых клеток в среднем выше и они лучше отвечают на иммунотерапию [13]. Вопрос о комбинированной терапии меланом слизистых оболочек нуждается в

дальнейшем изучении. Например, удалось преодолеть устойчивость опухоли к ингибиторам BRAF путем комбинации ингибитора MEK (траметиниба) с ингибитором PI3K/mTOR (дабрафенибом) [14].

Заключение

Проведен клинико-генетический анализ двух пациенток с прогрессирующими МВ, имеющих отягощенный онкологический анамнез. В ходе исследований при помощи специфичной ПЦР в опухолевых клетках была обнаружена соматическая мутация в экзоне 11 гена *KIT*, мутации в гене *BRAF* не выявлены. При анализе клинической картины у пациенток была отмечена положительная динамика при проведении терапии тирозинкиназным ингибитором иматинибом (Гливек). В процессе дальнейшего лечения у одной из пациенток в метастатически измененном паховом лимфатическом узле была обнаружена минорная мутация гена *NRAS*, что свидетельствует о молекулярной неоднородности МВ. Вероятно, для более длительной стабилизации процесса требуется комбинированное лечение, включающее иммунотерапию. Отмечено, что большинство меланом слизистых, несущих мутации гена *KIT* (*c-Kit*), первоначально чувствительных к терапии иматинибом, впоследствии приобретают резистентность к этому препарату, а также тирозинкиназным ингибиторам нилотинибу и да-сатинибу за счет вторичных мутаций гена *KIT*, что приводит к прогрессированию основного заболевания. Однако такие опухоли могут быть чувствительны к терапии сунитинибом или альтернативными ингибиторами МАРК/PI3K-сигнальных путей [15]. Феномен внутриопухолевой гетерогенности меланом вульвы, т. е. возможности сосуществования в пределах одной опухоли клеточных клонов с различным онкогенотипом, требует дальнейших исследований. Такая гетерогенность может обусловить генетические различия между клетками первичной опухоли, усиливая влияние эпигенетических механизмов регуляции экспрессии генов (метилирования, модификации структуры хроматина, дифференциальной экспрессии некодирующих РНК и др.), и геномную нестабильность опухоли в целом. Оптимизация молекулярно-генетических исследований МВ и влагалища позволяет определить мутационный статус злокачественной опухоли и персонализировать терапию, улучшив прогноз, выживаемость и качество жизни больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Raspagliesi F, Ditto A., Paladini D. et al. Prognostic indicators in melanoma of the vulva. *Ann. Surg. Oncol.* 2000; 7(10): 738–42.
2. Коржевская Е.В., Кузнецов В.В., Михайлова И.Н. Клинический анализ 38 наблюдений меланомы вульвы. Материалы Российской конференции по онкогинекологии, 8–9 апреля 2009, Москва. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН.* 2009; 20 (2): 67.
3. Коржевская Е.В. Новое и старое в лечении меланомы вульвы. *Онкогинекология.* 2013; 4: 4–9.
4. Tacastacas J.D., Bray J., Cohen Y.K. et al. Update on primary mucosal melanoma. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2014; 71 (2): 366–75.
5. Pracht M., Mogha A., Lespagnol A. et al. Prognostic and predictive values of oncogenic BRAF, NRAS, c-KIT and MITF in cutaneous and mucosal melanoma. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* 2015; doi: 10.1111/jdv.12910.
6. Abyshva S.N., Ievleva A.G., Efimova N.V. et al. KIT mutations in Russian patients with mucosal melanoma. *Melanoma Res.* 2011; 21 (6): 555–9.
7. Omholt K., Grafström E., Kanter-Lewensohn L. et al. KIT pathway alterations in mucosal melanomas of the vulva and other sites. *Clin. Cancer Res.* 2011, 7 (12); 3933–42.
8. Aullmann S., Sinn H.P., Penzel R. et al. Comparison of molecular

- abnormalities in vulvar and vaginal melanomas. *Mod. Pathol.* 2014; doi:10.1038/modpathol.2013.211.
9. Carlino M.S., Todd J.R., Rizos H. Resistance to c-Kit inhibitors in melanoma: insights for future therapies. *Oncoscience.* 2014; 1 (6): 423–6.
10. Имянитов Е.Н. Меланома: от исследований молекулярного патогенеза к революции в лечении. *Архив патологии.* 2013; 75 (5): 63–72.
11. Демидов Л.В., Утяшев И.А., Харкевич Г.Ю. Роль вемурафениба в лечении диссеминированной меланомы кожи. *Современная онкология.* 2013; 3: 3–6.
12. Mehra T., Grozinger G., Mann S. et al. Primary localization and tumor thickness as prognostic factors of survival in patients with mucosal melanoma. *PLoS One.* 2014; 9 (11): e 112535.
13. Fedorenko I.V., Gibney G.T., Smalley S.M. NRAS mutant melanoma: biological behavior and future strategies for therapeutic management. *Oncogene.* 2013; 32 (25): 3009–18.
14. Greger J.G., Eastman S.D., Zhang V., Bleam M.R., Hughes A.M., Smitheman K.N. et al. Combinations of BRAF, MEK, and PI3K/mTOR inhibitors overcome acquired resistance to the BRAF inhibitor GSK2118436 dabrafenib, mediated by NRAS or MEK mutations. *Mol. Cancer Ther.* 2012; 11 (4): 909–20.
15. Todd J.R., Becker T.M., Kefford R.F., Rizos H. Secondary c-Kit mutations confer acquired resistance to RTK inhibitors in c-Kit mutant melanoma cells. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2013; 26(4): 518–26.

REFERENCES

1. Raspagliesi F, Ditto A., Paladini D. et al. Prognostic indicators in melanoma of the vulva. *Ann. Surg. Oncol.* 2000; 7(10): 738–42.
2. Korzhevskaya E.V., Kuznetsov V.V., Mikhaylova I.N. Clinical analysis of 38 observational melanoma of the vulva. The materials of the Russian conference on oncogynecology, 8–9 April 2009, Moscow. *Vestnik RONTs im. N.N. Blokhina RAMN.* 2009; 20 (2): 67. (in Russian)
3. Korzhevskaya E.V. New and old in the treatment of melanoma of the vulva. *Onkoginekologiya.* 2013; 4: 4–9. (in Russian)
4. Tacastacas J.D., Bray J., Cohen Y.K. et al. Update on primary mucosal melanoma. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2014; 71 (2): 366–75.
5. Pracht M., Mogha A., Lespagnol A. et al. Prognostic and predictive values of oncogenic BRAF, NRAS, c-KIT and MITF in cutaneous and mucosal melanoma. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venerol.* 2015; doi: 10.1111/jdv.12910.
6. Abyshva S.N., Ievleva A.G., Efimova N.V. et al. KIT mutations in Russian patients with mucosal melanoma. *Melanoma Res.* 2011; 21 (6): 555–9.
7. Omholt K., Grafström E., Kanter-Lewensohn L. et al. KIT pathway alterations in mucosal melanomas of the vulva and other sites. *Clin. Cancer Res.* 2011, 7 (12); 3933–42.
8. Aullmann S., Sinn H.P., Penzel R. et al. Comparison of molecular abnormalities in vulvar and vaginal melanomas. *Mod. Pathol.* 2014; doi:10.1038/modpathol.2013.211.
9. Carlino M.S., Todd J.R., Rizos H. Resistance to c-Kit inhibitors in melanoma: insights for future therapies. *Oncoscience.* 2014; 1 (6): 423–6.
10. Imyanitov E.N. Melanoma: from molecular studies to the treatment breakthrough. *Arkhiv Patologii.* 2013; 75 (5): 63–72. (in Russian)
11. Demidov L.V., Utyashev I.A., Kharkevich G.Yu. The role of memoralibilia in the treatment of disseminated cutaneous melanoma. *Sovremennaya onkologiya.* 2013; 3: 3–6. (in Russian)
12. Mehra T., Grozinger G., Mann S. et al. Primary localization and tumor thickness as prognostic factors of survival in patients with mucosal melanoma. *PLoS One.* 2014; 9 (11): e 112535.
13. Fedorenko I.V., Gibney G.T., Smalley S.M. NRAS mutant melanoma: biological behavior and future strategies for therapeutic management. *Oncogene.* 2013; 32 (25): 3009–18.
14. Greger J.G., Eastman S.D., Zhang V., Bleam M.R., Hughes A.M., Smitheman K.N. et al. Combinations of BRAF, MEK, and PI3K/mTOR inhibitors overcome acquired resistance to the BRAF inhibitor GSK2118436 dabrafenib, mediated by NRAS or MEK mutations. *Mol. Cancer Ther.* 2012; 11 (4): 909–20.
15. Todd J.R., Becker T.M., Kefford R.F., Rizos H. Secondary c-Kit mutations confer acquired resistance to RTK inhibitors in c-Kit mutant melanoma cells. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2013; 26(4): 518–26.

Поступила 09.07.15