

© ЯРГУНИН С.А., ЛАЗАРЕВ А.Ф., 2019

Яргунин С.А.,¹ Лазарев А.Ф.²

МЕЛАНОМА КОЖИ. СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ. ОБЗОР

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

²ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 656038, Барнаул

Меланома кожи (МК), являясь самой смертоносной формой опухоли кожи, вносит значительный вклад в смертность от рака и несёт существенное и растущее бремя для общественного здравоохранения. Заболеваемость МК неуклонно растёт во всём мире и носит характер «тихой эпидемии». Критический уровень смертности обусловлен высоким метастатическим потенциалом опухоли и низкой эффективностью системной терапии диссеминированных форм заболевания. Благодаря прорыву в понимании генетических механизмов появления опухоли, распространения и толерантности к лечению, появлению целого ряда целевых и иммунологических препаратов, у пациентов с прогрессирующей МК появилась надежда на продление жизни и даже полное излечение. Однако остаётся множество проблем, связанных с диагностикой, стандартами лечения, возникающей толерантностью к терапии. Все эти вопросы заставляют продолжать исследования в диагностике и терапии этого заболевания.

Ключевые слова: метастатическая меланома кожи, диагностика, хирургическое лечение, лекарственное лечение.

Для цитирования: Яргунин С.А., Лазарев А.Ф. Меланома кожи. Состояние проблемы. Обзор. *Российский онкологический журнал*. 2019; 24 (3–6): 113–120. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2019-24-3-6-113-120>.

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

SKIN MELANOMA. STATE OF THE PROBLEM. REVIEW

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

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

Skin melanoma, being the deadliest form of skin tumor, contributes significantly to cancer mortality and carries a significant and growing public health burden. The incidence of MK is growing steadily throughout the world and is in the nature of a “silent epidemic”. The critical mortality rate is due to the high metastatic potential of the tumor and the low efficiency of systemic therapy of disseminated forms of the disease. Thanks to a breakthrough in understanding the genetic mechanisms of the appearance of a tumor, the spread and tolerance to treatment, the emergence of a number of targeted and immunological drugs, patients with advanced MK have the hope of prolonging life and even complete cure. However, many diagnostic problems remain; treatment standards; emerging tolerance to therapy. All these questions compel further research into the diagnosis and treatment of this disease.

Key words: metastatic melanoma of the skin, diagnostics, surgical treatment, drug treatment.

For citation: Yargunin S.A., Lazarev A.F. Skin skin melanoma. State of the problem. Review. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal. (Russian Journal of Oncology)*. 2018; 24 (3–6): 113–120. (In Russ). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2018-24-3-6-113-120>.

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.

Contribution. Article is prepared with equal participation of the authors.

Received 11 December 2019

Accepted 15 January 2020

Меланома кожи (МК) является агрессивной болезнью с гетерогенной этиологией, неясной причиной высокой заболеваемости [1], смертности; несёт значительное и растущее бремя для здравоохранения во многих странах [2].

Диагностика

Ранняя диагностика МК как опухоли видимой локализации, влияющая на прогноз и исход заболевания, остаётся неудовлетворительной [3]. Разработаны всевозможные правила установления клинического диагноза [4], однако существуют опухоли, не попадающие под их действие. Ведётся поиск

неинвазивных методов ранней диагностики МК, к которым относятся дерматоскопия, инфракрасная спектроскопия, термометрия и термография, конфокальная лазерная микроскопия, улучшающая точность диагностики и исключающая ненужные эксцизии образований, радиоизотопное исследование, рентгенологическая диагностика, высокочастотный ультразвук, оптическая когерентная томография, сцинтиграфия, тотальная ножевая эксцизионная биопсия (ЭБ) [5]. Но, к сожалению, ни один из перечисленных методов (кроме тотальной ЭБ, которая должна являться заключительным звеном в цепочке всех диагностических мероприятий и использоваться при

их неинформативности) не позволяет с высокой точностью диагностировать МК до начала лечения [6]. Одной из главных проблем является метастазирование в региональные лимфоузлы (л/у), знание состояния которых предоперационно определяет объём оперативного вмешательства [7].

Много надежд возлагается на неинвазивные методы диагностики, одним из которых является ультразвук, критерии которого, однако, не могут быть 100%-ми [8], а выполнение профилактической лимфаденэктомии (ЛАЭ) остаётся дискуссионным [9]. Точную промежуточную информацию о состоянии л/у предоставляет биопсия сторожевого л/у (БСЛУ), терапевтическая ценность которой также до конца не исследована и имеет противоречивые оценки [10]. Показано, что невыявленные микрометастазы в последующем приводят к более обширному вовлечению л/у в процесс [11]. Качество лечения пациентов напрямую связано с полнотой отчётов патологов [12]. Опубликованы рекомендации по набору данных и протоколы отчётности для меланомы, которые должны включать основные критерии формирования окончательного диагноза, важного для прогноза и дальнейшего лечения [13], а также и свободный текст для освещения любых неопределённостей [14].

Лечение

Стандартом лечения считается иссечение первичной опухоли, в том числе ЛАЭ при метастазах (МТС) в регионарные л/у [15]. Локальные иссечения должны проводиться с отступами, рекомендованными национальными руководствами в соответствии с толщиной, с БСЛУ, предлагаемой всем больным с МК средней толщины (от 1,0 до 4,0 мм). Показана зависимость величины отступа от толщины опухоли, а экономное иссечение является эффективной и безопасной операцией при МК туловища и конечностей, а объём вмешательства не является самостоятельным фактором, от которого зависит появление не только местного рецидива, но и метастазов. Размер отступа от края опухоли до сих пор остаётся дискуссионным [16]. Доказана безопасность иссечения МК *in situ* с техникой Мооса [17]. Отступа в 1 см достаточно с меланомами ≥ 1 мм [18]. Широкое иссечение опухолей ≤ 2 мм не показало пользу [19]. Большие поля рекомендованы для десмопластической меланомы [20], а вопросы показаний к БСЛУ и эффективности послеоперационной ЛТ у пациентов с данной формой МК остаются спорными [21]. Поэтому необходим скорейший пересмотр повсеместного и повседневного широкого иссечения МК туловища и конечностей [20]. Спорными остаются форма разрезов и способы закрытия дефекта, после иссечения МК [22]. Особую группу занимают акральные и аурикулярные меланомы, лечение которых развивалось от ампутации органа до менее радикальных процедур. У беременных необходимо проводить предоперационную лимфосцинтиграфию и широкое локальное иссечение под местной анестезией с БСЛУ под общей анестезией, отложенной до момента родов [21]. Многие авторы за дифференцированный подход к выбору методов пластики, повышающих радикальность вмешательств и позволяющих избежать осложнений, связанных с натяжением краёв раны, формированием порочных рубцов, что улучшает ка-

чество жизни [22], сокращает время до проведения специальной противоопухолевой терапии, создаёт оптимальные условия для скорейшей реабилитации больных [23]. Нет проспективных рандомизированных клинических исследований, но есть много веских ретроспективных, демонстрирующих эффект при хирургии солитарных МТС [24], региональных ЛАЭ у больных без выявленной первичной опухоли [25], резекций МТС в печени, увеличивающих медиану выживаемости [26]. Полностью резецированные одиночные отдалённые МТС иногда могут быть залогом длительного периода выживания [27]. До недавнего времени лечение неоперабельной III и IV стадии заболевания включало системную химиотерапию (ХТ) препаратами дакарбазина и темода-ла, производными нитрозомочевины, препаратами платины, таксанами или их комбинациями [20], демонстрировавшими лучший эффект по сравнению с дакарбазином [28]. Также единственным научно-обоснованным подходом в лечении МК была терапия рекомбинантным интерфероном- α , при которой безрецидивная выживаемость (БВ) росла, однако не влияла на общую выживаемость у пациентов с ММК [15], однако многие пациенты нуждались в психологической поддержке ввиду плохого физического самочувствия [29]. Использование интерферона в адьювантном режиме (АР) было заменено ингибиторами контрольных точек и целевыми агентами, которые переместились из неoadьювантного режима (НАР) в АР [30].

Высокие дозы интерлейкина-2 (IL-2) показали устойчивый результат, особенно после хирургической резекции остаточной опухоли, но его применение требовало лечения в специализированных центрах, где может контролироваться его токсичность, из-за которой широкого распространения этот метод не получил [31]. Интерлейкин-12 (IL-12) усиливает иммунный ответ, но его системное применение также может вызывать значительную токсичность [32]. Другим популярным подходом, объединившим ХТ с иммунотерапией (ИТ) стала биохимиотерапия (БХТ). В наиболее широко изученном режиме БХТ использовался дакарбазин с IL-2 и интерферон- $\alpha 2b$. Метаанализ сравнения БХТ с ХТ показал значительное увеличение темпов реагирования на режимы БХТ, хотя при замещении TMZ на дакарбазин в схемах БХТ при поражении ЦНС не было никаких улучшений в общей выживаемости, что свидетельствует о том, что БХТ следует рассматривать только в условиях клинических исследований [33]. Совсем недавно было выявлено множество генетических изменений, влияющих на патогенез меланомы, идентификация которых стала преимуществом при лечении [34]. BRAF-мутации обнаружены примерно в 40–50% всех меланом [35], а более селективные агенты добились гораздо лучших результатов в клинических испытаниях по сравнению со стандартной ХТ [36]. Использование моноклональных антител с блокадой CTLA-4 привело к увеличению выживаемости пациентов с ММК [37]. Одновременное выявление мутации BRAF и NRAS является необычным и рассматривается как взаимоисключающее состояние [35]. NRAS мутации могут быть выявлены у 20% МК. Показано наличие двух различных NRAS (Q61K и Q61R) мутаций, сосуществующих с BRAF V600E-в узле метастаза меланомы пациента после

терапии, вероятно, влияющих на механизм сопротивления при применении Vemurafenib [38].

Изучается ответ на лечение селуметинибом у пациентов с мутацией в гене BRAF V600E [39]. Споры о гомогенности опухоли и её МТС идут до сих пор [1]. Мутации C-KIT были описаны в 6% кожных меланом, зарегистрированы в нескольких экзонах, что, вероятно, также связано с возникновением лекарственной устойчивости [40]. Чувствительность этих мутаций выявлена к иматинибу, но многие либо нечувствительны к нему, либо более чувствительны к другим ингибиторам киназы, таким как сорафениб или дазатениб [41]. Ведутся дальнейшие клинические исследования с нилотинобом [42]. Хотя селективные препараты, направленные на АКТ, PI3K и MTOR, находятся в стадии разработки и показали обещающие результаты в лечении других опухолей, убедительные данные по монотерапии для меланомы в настоящее время отсутствуют [43]. Несколько исследований показали, что опухолевые клетки, длительно подвергавшиеся лечению таргетными препаратами, могут активировать альтернативные пути передачи сигналов, что способствует распространению и выживанию опухоли и устойчивости к лечению [35]. Механизмы этого сопротивления остаются до конца неясными [42]. Поэтому всё чаще применяются комбинации таргетных препаратов, показывающие объективно лучшие результаты [44]. Явное преимущество показала комбинация двух различных ингибиторов иммунной контрольной точки анти-PD1/анти-CTLA-4 с таргетной терапией, но большинство пациентов не реагируют на эти схемы в качестве монотерапии, а у некоторых развивается значительная токсичность, особенно в комбинации [45].

Комбинация ипилимумаба с ниволумабом показала лучшие результаты ответа, но с большей токсичностью, чем монотерапия ниволумабом у пациентов с пальпируемой опухолью III стадии [46]. НАР плюс АР дабрафениб и траметиниб продлили ВБП по сравнению со стандартом лечения у пациентов с хирургически резецированной меланомой высокого риска III–IV стадии [47]. НАР ММК даёт возможность проводить лечение на ранних стадиях заболевания, когда иммунная система ещё не повреждена, что может уменьшить опухолевую нагрузку перед операцией и помочь при проведении дополнительной АР. Полный ответ также может быть субстратом для ВБП и общей выживаемости [45]. Это область активных исследований, которые продолжаются. В исследовании фазы II НАР плюс АР дабрафениб и траметиниб значительно улучшали ВБП по сравнению со стандартом лечения (предварительная операция и рассмотрение вопроса о АР) у пациентов с BRAF-мутированной меланомой III–IV стадии высокого риска [46]. В АР Анти-PD-1 терапия показывает большую эффективность и меньшую токсичность, чем блокатор CTLA-4 [45] и улучшение выживаемости без прогрессирования (ВБП) по сравнению с плацебо для пациентов с IIIA–C стадиями [48].

В АР EORTC 18071 (Ipilimumab vs placebo) ипилимумаб был более эффективен при меланоме III стадии высокого риска, хотя с высоким уровнем побочных эффектов, что не позволяет широко его использовать в АР [49]. В исследовании US Intergroup E1609 в АР ипилимумаб с высокой дозой IFN α -2b

обнаружил значительно меньшую токсичность, а ВБП не показала различий между дозами ипилимумаба [50]. В исследовании III фазы CheckMate238 – было показано, что АР ниволумабом среди пациентов, перенесших резекцию меланомы IIIB, IIIC или IV стадии, может привести к более длительному периоду без прогрессирования и более низкой частоте нежелательных явлений III–IV ст. по сравнению с АР ипилимумабом в монорежиме [51]. Исследование BRIM8 оценило, что АР монотерапия вемурафенибом при меланоме не может считаться оптимальным режимом лечения [52]. В исследовании фазы III COMBI-AD пациентов с резецированной меланомой III стадии BRAFV600 с Dabrafenib/trametinib или placebo показано, что пациенты комбинированного режима имели преимущество независимо от различных исходных факторов, включая стадию заболевания, МТС нагрузку в л/у и изъязвление [53]. В исследовании KEYNOTE-054 III фазы (EORTC 1325) пембролизумаб имел преимущество в однолетней частоте ВБП, чем плацебо. Этот результат был совместимым у пациентов с PD-L1-позитивными опухолями [48]. Новые методы лечения для IV стадии сохраняют свою эффективность и в АР. Комбинированная таргетная терапия, основанная на ингибировании BRAF/MEK, также оказывает долгосрочный положительный эффект, особенно у пациентов с благоприятными исходными характеристиками [54]. В обновлённом исследовании Combi-AD показано, что АР с МК III стадии предотвращает в основном местно-региональные рецидивы [55]. Другие адъювантные исследования, проведённые пациентам, выборочно подвергнутых ЛАЭ перед лечением, показали, что операция может быть отложена в случае локорегионарного рецидива и может не выполняться сразу после БСЛIV. Это подтверждается результатами исследования MSLT-II [56], но только в случае микрометастазов; в случае же явного клинического рецидива лечение следует начинать с ЛАЭ [45]. В настоящее время нет данных, которые указывали бы очерёдность использования АР целевой или ИТ (хотя таргетная терапия может использоваться у пациентов и с положительной мутацией BRAF V600) [46; 47].

Нет сравнительных данных – какая терапия может быть лучшим вариантом для пациентов с мутацией BRAF: анти-PD-1 или таргетная. Но терапия анти-PD-1 применима и эффективна независимо от статуса BRAF. АР следует считать стандартом лечения у пациентов с высоким риском, хотя этот риск чётко не определён, а пациенты с IIIа стадией имеют хорошую выживаемость и без адъювантного лечения. Ключевой вопрос – излечиваются ли пациенты с меланомой III стадии с помощью адъювантной терапии? Это сейчас изучается в исследовании KEYNOTE-054 с пембролизумабом по сравнению с плацебо в ВБП для пациентов с меланомой высокого риска. [45]. Метастазы в головной мозг (ГМ) появляются в 10–40% у больных меланомой, резко снижая качество жизни и выживаемость. У большинства пациентов с множественными поражениями хирургия мало применима, а эффект имеет только ХТ [57]. Лечение пациентов с одним или несколькими небольшими МТС в ГМ могут включать операцию и стереотаксическое облучение [58]. Частота ответа у пациентов с бессимптомными метастазами в мозг

составила 58% с BRAFV600E-мутантным заболеванием и без предварительной местной терапии в исследовании COMBI-MB (дабрафениб плюс траметиниб) [59]. Пациенты, получающие ниволумаб с ипилимумабом, имели преимущество перед пациентами, получавшими ниволумаб в монотерапии, что было оценено в исследовании CheckMate 204 [60], Anti-PD1 Brain Collaboration [55]. Комбинированная терапия BRAF и MEK ингибиторами предполагает быстрые ответы и начальный контроль заболевания, в том числе у пациентов на стероидах, но большинство ответов составляет ≤ 6 мес [45]. Стереотаксическая радиохирургия (SRS) является весьма эффективным методом местного лечения метастазов ГМ. Лучевая терапия (ЛТ), направленная на метастатические поражения, может помочь улучшить реакцию на иммунотерапию как свидетельство абскопального эффекта [61]. МК относительно радиорезистентна [62], и ЛТ не является основным методом лечения инвазивной МК и может использоваться при злокачественных лентиго, особенно у пожилых пациентов с обширными или неоперабельными процессами [63], с десмопластической меланомой при невозможности хирургического лечения [64]. Не подтверждена эффективность адъювантной ЛТ при других формах МК, кроме меланомы слизистых оболочек [65] и при невозможности операции [66], а в АР после ЛАЭ увеличивает безрецидивную выживаемость [67]. Местнораспространённая меланома имеет немного терапевтических возможностей. Ампутация не рекомендуется и не улучшает выживаемость. Резектабельные МТС следует удалять. Также используется лазерная абляция при поражениях менее 1 см, но высока частота рецидивов. В конкретных ситуациях используется радио-, крио- и электрохимиотерапия [68]. Региональная химиотерапия (РХТ) применяется при субклинических МТС конечностей с улучшением выживаемости [69]. Чрескожная перфузия печени показывает хорошую эффективность при региональной терапии [14; 68]. Электрохимиотерапия может быть применена для паллиативного лечения поверхностных поражений [68].

Обсуждение и заключение

Для диагностики меланомы как опухоли видимых локализаций выявлены многочисленные факторы риска, созданы алгоритмы, правила визуализации и приборы, позволяющие с высоким процентом достоверности и специфичности установить диагноз. Для пропаганды используются современные средства массовой информации. Пациенты выделяются в группы, подлежащие особой диспансеризации, проводятся акции и онлайн-консультации. Всё это положительным образом влияет на раннюю выявляемость, которая всё равно оставляет желать лучшего. До сих пор невозможно предсказать момент перехода доброкачественного невуса в меланому. Спорным остаётся объём хирургического, адъювантного лечения радикально прооперированных пациентов (особенно с IIIA стадией). Наибольшую проблему пациентам, курирующим их врачам и общественному здравоохранению создаёт распространённая меланома, смертность от которой находится на неудовлетворительном уровне. Вплоть до 2011 г., когда в распоряжении было относительно немногочисленных средств, включая химиотерапию и интерферон,

распространённый процесс звучал как приговор, а состояние проблемы лечения этого тяжёлого заболевания оставалось плачевным. С продвижением иммунологических исследований появились первые препараты нового поколения в лечении пациентов с далеко зашедшими стадиями меланомы. У пациентов появилась надежда на долгую жизнь и даже полное излечение, хотя стоимость курсов терапии порой остаётся высокой даже для многих экономик. Но, даже зная генетический профиль конкретного заболевания, используя рекомендуемые схемы лечения, врачи сталкиваются с резистентными к терапии опухолями частично или полностью, сразу или через время после начала лечения. Найдены маркеры, позволяющие определять риски терапии, но и они часто оказываются неинформативными, а опухоль ведёт себя непредсказуемо. Это мобилизует медицинское сообщество к поиску новых факторов, указывающих на эффективный алгоритм действий. Необходима персонализация лечения, способная принести максимальную пользу для пациента, выиграть время для контроля над опухолью и принятия дальнейших решений. Необходимы чёткие алгоритмы диагностики и лечения в помощь практикующим специалистам, позволяющим максимально помочь пациентам.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Участие авторов. Статья подготовлена с равным участием авторов.

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

ЛИТЕРАТУРА

1. Marzagalli M., Casati L., Moretti R.M., Montagnani M.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. PMCID: PMC4520550.
2. Guy G.P., Machlin S.R., Ekwueme D.U., Yabroff K.R. Prevalence and costs of skin cancer treatment in the U.S., 2002–2006 and 2007–2011. *Am. J. Prev. Med.* 2015; 48: 183–7.
3. Алиев М.Д. Диагностика и факторы прогноза меланомы кожи. *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи*. 2010; 1: 3–6.
4. Salopek T.G., Jimbow K. Induction of melanogenesis during the various melanoma growth phases and the role of tyrosinase, lysosome-associated membrane proteins, and p90 calnexin in the melanogenesis cascade. *J. Invest. Dermatol. Symp. Proc.* 1996; 1 (2): 195–202. PMID: 9627716.
5. Pellacani G., Pepe P., Casari A., Longo C. Reflectance confocal microscopy as a second-level examination in skin oncology improves diagnostic accuracy and saves unnecessary excisions: a longitudinal prospective study. *Br. J. Dermatol.* 2014; 171 (5): 1044–51. doi: 10.1111/bjd.13148. PMID: 24891083.
6. Que S.K., Weston G., Suchecki J., Ricketts J. Pigmentary disorders of the eyes and skin. *Clin. Dermatol.* 2015; 33 (2): 147–58. doi: 10.1016/j.clindermatol.2014.10.007. Review. PMID: 25704935.
7. Van der Ploeg A.P., van Akkooi A.C., Verhoef C., Eggermont A.M. Completion lymph node dissection after a positive sentinel node: no longer a must? *Curr. Opin. Oncol.* 2013; 25 (2): 152–9. doi: 10.1097/CCO.0b013e32835dafb4.

8. Solivetti F.M., Elia F., Graceffa D., Di Carlo A. Ultrasound morphology of inguinal lymph nodes may not herald an associated pathology. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2012; 31(1): 88. doi: 10.1186/1756-9966-31-88. PMID: 23078807.
9. Pasquali S., van der Ploeg A.P., Mocellin S., Stretch J.R., Thompson J.F., Scolyer R.A. Lymphatic biomarkers in primary melanomas as predictors of regional lymph node metastasis and patient outcomes. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2013 May; 26 (3): 326–37. doi: 10.1111/pcmr.12064. PMID: 23298266.
10. Morton D.L., Thompson J.F., Cochran A.J., Mozzillo N., Nieweg O.E., Roses D.F.; MSLT Group. Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial. *The New England J. of Medicine.* 2014. 370(7): 599–609. Doi: 10.1056/NEJMoa1310460. PMID: 24521106. PMID: PMC4058881.
11. Bartolomei M., Testori A., Chinol M., Gennari R., De Cicco C., Leonardi L. et al. Sentinel node localization in cutaneous melanoma: lymphoscintigraphy with colloids and antibody fragments versus blue dye mapping. *Eur. J. Nucl. Med.* 1998; 25 (11): 1489–94. DOI: 10.1007/s002590050326. PMID: 9799344.
12. Scolyer R.A., Judge M.J., Evans A., Frishberg D.P., Prieto V.G., Thompson J.F. et al. Data Set for Pathology Reporting of Cutaneous Invasive Melanoma: Recommendations From the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). *Am. J. Surg. Pathol.* 2013; 37 (12): 1797–1814. doi: 10.1097/PAS.0b013e31829d7f35. PMID: PMC3864181.
13. Thompson J.F., Scolyer R.A., Kefford R.F. Melanoma – a management guide for GPs. *Aust. Fam. Physician.* 2012; 41: 470–3.
14. Leong S.P.L., Mihm M.C., Jr., Murphy G.F., Hoon D.S.B., Kashani-Sabet M., Agarwala S.S. et al. Progression of cutaneous melanoma: implications for treatment. *Clin Exp Metastasis.* 2012; 29 (7): 775–96. doi: 10.1007/s10585-012-9521-1. PMID: PMC4311146.
15. Agarwala S.S. An update on pegylated IFN- α 2b for the adjuvant treatment of melanoma. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2012; 12 (11): 1449–59. doi: 10.1586/era.12.120.
16. Zitelli J.A., Brown C.D., Hanusa B.H. Surgical margins for excision of primary cutaneous melanoma. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1997; 37 (3 Pt 1): 422–9. PMID: 9308558. DOI: 10.1016/s0190-9622(97)70144-0.
17. Nosrati A., Berliner J.G., Goel S., McGuire J., Morhenn V., de Souza J.R. et al. Outcomes of Melanoma In Situ Treated With Mohs Micrographic Surgery Compared With Wide Local Excision. *JAMA Dermatol.* 2017; 153 (5): 436–41. Doi: 10.1001/jamadermatol.2016.6138. PMID: 28241261.
18. Thomas J.M., Newton-Bishop J., A'Hern R. et al. Excision margins in high-risk malignant melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 757–66.
19. Khayat D., Rixe O., Martin G., Soubrane C., Banzet M., Bazex J.A. et al. French Group of Research on Malignant Melanoma. Surgical margins in cutaneous melanoma (2 cm versus 5 cm for lesions measuring less than 2.1-mm thick). *Cancer.* 2003; 97 (8): 1941–6. PMID: 12673721. DOI: 10.1002/cncr.11272.
20. Демидов Л.В., Утяшев И.А., Харкевич Г.Ю. Роль вемурафениба в лечении диссеминированной меланомы кожи. *Современная онкология.* 2013; 2: 58–61.
21. Pavri S.N., Clune J., Ariyan S., Narayan D. Malignant Melanoma: Beyond the Basics. *Plast. Reconstr. Surg.* 2016; 138(2): 330e–40e. Doi: 10.1097/PRS.0000000000002367. Review. PMID: 27465194.
22. Khandelwal C.M., Meyers M.O., Yeh J.J., Amos K.D., Frank J.S., Long P., Ollila D.W. Relative value unit impact of complex skin closures to academic surgical melanoma practices. *Am J Surg.* 2012; 204 (3): 327–31. Doi: 10.1016/j.amjsurg.2011.10.014. PMID: 22920403.
23. Аглуллин И.Р., Сафин И.Р. Кожно-мышечная пластика дефектов кожи и мягких тканей в лечении злокачественных опухолей. *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи.* 2009; 1: 68–70.
24. Batus M., Waheed S., Ruby C., Petersen L., Bines S.D., Kaufman H.L. Optimal Management of Metastatic Melanoma: Current Strategies and Future Directions. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2013; 14 (3): 179–94. Doi: 10.1007/s40257-013-0025-9. PMID: PMC3913474.
25. Lee C.C., Faries M.B., Wanek L.A. et al. Improved survival after lymphadenectomy for nodal metastasis from an unknown primary melanoma. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26 (4): 535–41.
26. Doussot A., Nardin C., Takaki H., Litchman T.D., D'Angelica M.I., Jarnagin W.R., Postow M.A., Erinjeri J.P., Kingham T.P. Liver resection and ablation for metastatic melanoma: A single center experience. *J. Surg. Oncol.* 2015; 111 (8): 962–8. doi: 10.1002/jso.23929. Epub 2015 Jun 12. PMID: 26073980.
27. Caudle A.S., Ross M.I. Metastasectomy for stage IV melanoma: for whom and how much? *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 2011; 20 (1): 133–44.
28. Hersh E.M., O'Day S.J., Ribas A. et al. A phase 2 clinical trial of nab-paclitaxel in previously treated and chemotherapy-naïve patients with metastatic melanoma. *Cancer.* 2010; 116: 155–63.
29. Albrecht K., Droll H., Giesler J.M., Nashan D., Meiss F., Reuter K. Self-efficacy for coping with cancer in melanoma patients: its association with physical fatigue and depression. *Psychooncology.* 2013 Jan 3. Doi: 10.1002/pon.3238. PMID: 23288588.
30. Ascierto P.A., Agarwala S.S., Botti G., Budillon A., Davies M.A. et al. Perspectives in melanoma: meeting report from the Melanoma Bridge (November 29th–1 December 1st, 2018, Naples, Italy) *J. Transl. Med.* 2019; 17: 234. Doi: 10.1186/s12967-019-1979-z. PMID: PMC6647284.
31. Харкевич Г.Ю., Орлова К.В., Демидов Л.В. Новые препараты, восстанавливающие иммунный контроль над опухолью в терапии пациентов с метастатической меланомой. *Фарматека.* 2014; 17: 25–30.
32. Algazi A.P., Tsai K.T., Rosenblum M., Fox B.A., Andtbacka R.H.I., Li A. et al. Immune monitoring outcomes of patients with stage III/IV melanoma treated with a combination of pembrolizumab and intratumoral plasmid interleukin 12 (pIL-12). *J. Clin. Oncol.* 2017; 35 (suppl 7S; abstract 78).
33. Atkins M.B., Gollob J.A., Sosman J.A. et al. A phase II pilot trial of concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastin, temozolomide, interleukin 2, and IFN- α 2B in patients with metastatic melanoma. *Clin Cancer Res.* 2002; 8: 3075–81.
34. Flaherty T.K. Targeting metastatic melanoma. *Annu. Rev. Med.* 2012; 63 (2) 1: 1–13.
35. 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.
36. Hauschild A., Grob J.J., Demidov L.V. et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2012; 380 (9839): 358–65.
37. Salama A.K., Hodi F.S. Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4. *Clin. Cancer Res.* 2011; 17: 4622–8.
38. Nazarian R., Shi H., Wang Q. et al. Melanomas acquire resistance to B-RAF (V600E) inhibition by RTK or N-RAS upregulation. *Nature.* 2010; 468: 973–7.
39. Kirkwood J.M., Bastholt L., Robert C. et al. Phase II, open-label, randomized trial of the MEK 1/2 inhibitor selumetinib as monotherapy versus temozolomide in patients with advanced melanoma. *Clin. Cancer Res.* 2011; 18 (2): 555–67.
40. Hodi F.S., Friedlander P., Corless C.L. et al. Major response to imatinib mesylate in KIT-mutated melanoma. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26 (12): 2046–51.
41. Curtin J.A., Busam K., Pinkel D. et al. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 4340–6.
42. Chapman P.B., Hauschild A., Robert C., Haanen J.B., Ascierto P., Larkin J. et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364 (26): 2507–16.
43. Пржедецкий Ю.В. Пластическое устранение дефектов кожи у онкологических больных. *Онкохирургия.* 2010; 2: 17–23.
44. 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*. 2016; 35(10): 1225–35. Doi: 10.1038/ncr.2015.188. PMID: 26073081.
45. 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. Doi: 10.1186/s12967-018-1568-6. PMCID: PMC6054754.
 46. Amaria R.N., Reddy S.M., Tawbi H.A., Davies M.A., Ross M.I., Glitza I.C., et al. Neoadjuvant immune checkpoint blockade in high-risk resectable melanoma. *Nat. Med.* 2018; 24:1649–54. Doi: 10.1038/s41591-018-0197-1.
 47. Amaria R.N., Prieto P.A., Tetzlaff M.T., Reuben A., Andrews M.C., Ross M.I. et al. Neoadjuvant plus adjuvant dabrafenib and trametinib versus standard of care in patients with high-risk, surgically resectable melanoma: a single-centre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2018; 19 (2): 181–93. Doi: 10.1016/S1470-2045(18)30015-9.
 48. Eggermont A.M.M., Blank C.U., Mandalà M., Long G.V., Atkinson V., Dalle S. et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (19): 1789–801. Doi: 10.1056/NEJMoa1802357.
 49. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H., et al. Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375 (19): 1845–55. Doi: 10.1056/NEJMoa1611299.
 50. Tarhini A.A., Lee S.J., Li X., Rao U.N.M., Nagarajan A., Albertini M.R. et al. E3611—a randomized phase II study of ipilimumab at 3 or 10 mg/kg alone or in combination with high-dose interferon- α 2b in advanced melanoma. *Clin. Cancer Res.* 2018. Doi: 10.1158/1078-0432.ccr-18-2258.
 51. Weber J., Mandalà M., Del Vecchio M., Gogas H.J., Arance A.M., Cowey C.L. et al. Adjuvant Nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377 (19): 1824–35. Doi: 10.1056/NEJMoa1709030.
 52. Maio M., Lewis K., Demidov L., Mandalà M., Bondarenko I., Ascierto P.A.; BRIM8 Investigators. et al. Adjuvant vemurafenib in resected, BRAFV600 mutation-positive melanoma (BRIM8): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018; 19 (4): 510–20. Doi: 10.1016/S1470-2045(18)30106-2.
 53. Long G.V., Hauschild A., Santinami M., Atkinson V., Mandalà M., Chiarion-Sileni V. et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377:1813–23. Doi: 10.1056/NEJMoa1708539.
 54. Ascierto P.A., Dummer R. Immunological effects of BRAF+MEK inhibition. *Oncoimmunology*. 2018; 7(9):e1468955. Doi: 10.1080/2162402X.2018.1468955.
 55. Long G.V., Atkinson V., Lo S., Sandhu S., Guminski A.D., Brown M.P. et al. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2018; 19: 672–81. Doi: 10.1016/S1470-2045(18)30139-6.
 56. Faries M.B., Thompson J.F., Cochran A.J., Andtbacka R.H., Mozzillo N., Zager J.S., et al. Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376 (23): 2211–22. Doi: 10.1056/NEJMoa1613210.
 57. Douglas J.G., Margolin K. The treatment of brain metastases from malignant melanoma. *Semin. Oncol.* 2002; 29 (5): 518–24.
 58. Ewend M.G., Carey L.A., Brem H. Treatment of melanoma metastases in the brain. *Semin. Surg. Oncol.* 1996; 12 (6): 429–35. Review. PMID: 8914207. DOI: 10.1002/(SICI)1098-2388(199611/12)12:6<429::AID-SSU8>3.0.CO;2-C.
 59. Davies M.A., Saiag P., Robert C., Grob J.J., Flaherty K.T., Arance A., et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017; 18: 863–873. Doi: 10.1016/S1470-2045(17)30429-1.
 60. Tawbi H.A., Forsyth P.A., Algazi A., Hamid O., Hodi F.S., Moschos S.J. et al. Combined nivolumab and ipilimumab in melanoma metastatic to the brain. *N. Engl. J. Med.* 2018; 379:722–730. Doi: 10.1056/NEJMoa1805453.
 61. Demaria S., Kawashima N., Yang A.M., Devitt M.L., Babb J.S., Allison J.P. et al. Immune-mediated inhibition of metastases after treatment with local radiation and CTLA-4 blockade in a mouse model of breast cancer. *Clin. Cancer Res.* 2005; 11 (2 Pt 1): 728–34.
 62. Doss L.L., Memula N. The radioresponsiveness of melanoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1982 Jul; 8(7):1131–4. PMID: 7118615. DOI: 10.1016/0360-3016(82)90060-8.
 63. Farshad A., Burg G., Panizzon R., Dummer R. A retrospective study of 150 patients with lentigo maligna and lentigo maligna melanoma and the efficacy of radiotherapy using Grenz or soft X-rays. *Br. J. Dermatol.* 2002; 146 (6): 1042–6. PMID: 12072074. DOI: 10.1046/j.1365-2133.2002.04750.x.
 64. Arora A., Lowe L., Su L., Rees R., Bradford C., Cimmino V.C., et al. Wide excision without radiation for desmoplastic melanoma. *Cancer*. 2005; 104 (7): 1462–7. PMID: 16080180. DOI: 10.1002/cncr.21311.
 65. Stevens G., Hong A. Radiation therapy in the management of cutaneous melanoma. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 2006; 15 (2): 353–71. Review. PMID: 16632220. DOI: 10.1016/j.soc.2005.12.010.
 66. Seegenschmiedt M.H., Keilholz L., Altendorf-Hofmann A., Pieritz A., Urban A., Schell H. et al. [Long term results following radiation therapy of locally recurrent and metastatic malignant melanoma]. *Hautarzt*. 1999; 50 (8): 572–9. German. PMID: 10460301. DOI: 10.1007/s001050050961.
 67. Testori A., Rutkowski P., Marsden J., Bastholt L., Chiarion-Sileni V., Hauschild A., Eggermont A.M.M. Surgery and radiotherapy in the treatment of cutaneous melanoma. *Ann. Oncol.* 2009; 20 (Suppl 6): vi22–vi29. doi: 10.1093/annonc/mdp257. PMCID: PMC2712595.
 68. Eggermont A.M., de Wilt J.H., ten Hagen T.L. Current uses of isolated limb perfusion in the clinic and a model system for new strategies. *Lancet Oncol.* 2003; 4 (7): 429–37. Review. PMID: 12850194. DOI: 10.1016/s1470-2045(03)01141-0.
 69. Koops H.S., Vaglini M., Suciu S., Kroon B.B., Thompson J.F., Göhl J. et al. Prophylactic isolated limb perfusion for localized, high-risk limb melanoma: results of a multicenter randomized phase III trial. European Organization for Research and Treatment of Cancer Malignant Melanoma Cooperative Group Protocol 18832, the World Health Organization Melanoma Program Trial 15, and the North American Perfusion Group Southwest Oncology Group-8593. *J. Clin. Oncol.* 1998 Sep; 16 (9): 2906–12. PMID: 9738557. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.9.2906.

REFERENCES

1. Marzagalli M., Casati L., Moretti R.M., Montagnani M.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. PMCID: PMC4520550.
2. Guy G.P., Machlin S.R., Ekwueme D.U., Yabroff K.R. Prevalence and costs of skin cancer treatment in the U.S., 2002–2006 and 2007–2011. *Am. J. Prev. Med.* 2015; 48: 183–187.
3. Aliev M.D. Diagnosis and prognosis factors of skin melanoma. *Sarkomy kostey, myagkikh tkaney i opuholi kozhi*. 2010; 1: 3–6. (In Russian)
4. Salopek T.G., Jimbow K. Induction of melanogenesis during the various melanoma growth phases and the role of tyrosinase, lysosome-associated membrane proteins, and p90 calnexin in the melanogenesis cascade. *J. Invest. Dermatol. Symp. Proc.* 1996; 1(2):195–202. PMID: 9627716.
5. Pellacani G., Pepe P., Casari A., Longo C. Reflectance confocal microscopy as a second-level examination in skin oncology improves diagnostic accuracy and saves unnecessary excisions: a longitudinal prospective study. *Br. J. Dermatol.* 2014; 171 (5): 1044–51. doi: 10.1111/bjd.13148. PMID: 24891083.

6. Que S.K., Weston G., Suchecki J., Ricketts J. Pigmentary disorders of the eyes and skin. *Clin. Dermatol.* 2015; 33 (2): 147–58. doi: 10.1016/j.clindermatol.2014.10.007. Review. PMID: 25704935.
7. Van der Ploeg A.P., van Akkooi A.C., Verhoef C., Eggermont A.M. Completion lymph node dissection after a positive sentinel node: no longer a must? *Curr. Opin. Oncol.* 2013; 25 (2): 152–9. doi: 10.1097/CCO.0b013e32835dafb4.
8. Solivetti F.M., Elia F., Graceffa D., Di Carlo A. Ultrasound morphology of inguinal lymph nodes may not herald an associated pathology. *J. Exp. Clin. Cancer Res.* 2012; 31 (1): 88. doi: 10.1186/1756-9966-31-88. PMID: 23078807.
9. Pasquali S., van der Ploeg A.P., Mocellin S., Stretch J.R., Thompson J.F., Scolyer R.A. Lymphatic biomarkers in primary melanomas as predictors of regional lymph node metastasis and patient outcomes. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2013 May; 26 (3): 326–37. doi: 10.1111/pcmr.12064. PMID: 23298266.
10. Morton D.L., Thompson J.F., Cochran A.J., Mozzillo N., Nieweg O.E., Roses D.F.; MSLT Group. Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial. *The New England J. of Medicine.* 2014. 370 (7): 599–609. Doi: 10.1056/NEJMoa1310460. PMID: 24521106. PMCID: PMC4058881.
11. Bartolomei M., Testori A., Chinol M., Gennari R., De Cicco C., Leonardi L. et al. Sentinel node localization in cutaneous melanoma: lymphoscintigraphy with colloids and antibody fragments versus blue dye mapping. *Eur. J. Nucl. Med.* 1998; 25 (11): 1489–94. DOI: 10.1007/s002590050326. PMID: 9799344.
12. Scolyer R.A., Judge M.J., Evans A., Frishberg D.P., Prieto V.G., Thompson J.F. et al. Data Set for Pathology Reporting of Cutaneous Invasive Melanoma: Recommendations From the International Collaboration on Cancer Reporting (ICCR). *Am. J. Surg. Pathol.* 2013; 37 (12): 1797–1814. doi: 10.1097/PAS.0b013e31829d7f35. PMCID: PMC3864181.
13. Thompson J.F., Scolyer R.A., Kefford R.F. Melanoma – a management guide for GPs. *Aust. Fam. Physician.* 2012; 41:470–473.
14. Leong S.P.L., Mihn M.C., Jr., Murphy G.F., Hoon D.S.B., Kashani-Sabet M., Agarwala S.S. et al. Progression of cutaneous melanoma: implications for treatment. *Clin Exp Metastasis.* 2012; 29 (7): 775–796. doi: 10.1007/s10585-012-9521-1. PMCID: PMC4311146.
15. Agarwala S.S. An update on pegylated IFN- α 2b for the adjuvant treatment of melanoma. *Expert Rev. Anticancer Ther.* 2012; 12 (11): 1449–59. doi: 10.1586/era.12.120.
16. Zitelli J.A., Brown C.D., Hanusa B.H. Surgical margins for excision of primary cutaneous melanoma. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1997; 37 (3 Pt 1): 422–9. PMID: 9308558. DOI: 10.1016/s0190-9622(97)70144-0.
17. Nosrati A., Berliner J.G., Goel S., McGuire J., Morhenn V., de Souza J.R. et al. Outcomes of Melanoma In Situ Treated With Mohs Micrographic Surgery Compared With Wide Local Excision. *JAMA Dermatol.* 2017; 153 (5): 436–41. Doi: 10.1001/jamadermatol.2016.6138. PMID: 28241261.
18. Thomas J.M., Newton-Bishop J., A'Hern R. et al. Excision margins in high-risk malignant melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 757–66.
19. Khayat D., Rixe O., Martin G., Soubrane C., Banzet M., Bazex J.A. et al.; French Group of Research on Malignant Melanoma. Surgical margins in cutaneous melanoma (2 cm versus 5 cm for lesions measuring less than 2.1-mm thick). *Cancer.* 2003; 97 (8): 1941–6. PMID:12673721. DOI: 10.1002/cncr.11272.
20. 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)
21. Pavri S.N., Clune J., Ariyan S., Narayan D. Malignant Melanoma: Beyond the Basics. *Plast. Reconstr. Surg.* 2016; 138 (2): 330e–40e. Doi: 10.1097/PRS.0000000000002367. Review. PMID: 27465194.
22. Khandelwal C.M., Meyers M.O., Yeh J.J., Amos K.D., Frank J.S., Long P., Ollila D.W. Relative value unit impact of complex skin closures to academic surgical melanomapractices. *Am J Surg.* 2012; 204 (3): 327–31. Doi: 10.1016/j.amjsurg.2011.10.014. PMID: 22920403.
23. Aglullin I.R., Safin I.R. Musculoskeletal plasty of skin and soft tissue defects in the treatment of malignant tumors. *Sarkomy kostey, myagkih tkaney i opuholi kozhi.* 2009; 1: 68–70. (In Russian)
24. Batus M., Waheed S., Ruby C., Petersen L., Bines S.D., Kaufman H.L. Optimal Management of Metastatic Melanoma: Current Strategies and Future Directions. *Am. J. Clin. Dermatol.* 2013; 14 (3): 179–194. Doi: 10.1007/s40257-013-0025-9. PMCID: PMC3913474.
25. Lee C.C., Faries M.B., Wanek L.A. et al. Improved survival after lymphadenectomy for nodal metastasis from an unknown primary melanoma. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26 (4): 535–541.
26. Doussot A., Nardin C., Takaki H., Litchman T.D., D'Angelica M.I., Jarnagin W.R., Postow M.A., Erinjeri J.P., Kingham T.P. Liver resection and ablation for metastatic melanoma: A single center experience. *J. Surg. Oncol.* 2015; 111 (8): 962–8. doi: 10.1002/jso.23929. Epub 2015 Jun 12. PMID: 26073980.
27. Caudle A.S., Ross M.I. Metastasectomy for stage IV melanoma: for whom and how much? *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 2011; 20 (1): 133–144.
28. Hersh E.M., O'Day S.J., Ribas A. et al. A phase 2 clinical trial of nab-paclitaxel in previously treated and chemotherapy-naïve patients with metastatic melanoma. *Cancer.* 2010; 116: 155–163.
29. Albrecht K., Droll H., Giesler J.M., Nashan D., Meiss F., Reuter K. Self-efficacy for coping with cancer in melanoma patients: its association with physical fatigue and depression. *Psychooncology.* 2013 Jan 3. Doi: 10.1002/pon.3238. PMID: 23288588.
30. Ascierto P.A., Agarwala S.S., Botti G., Budillon A., Davies M.A. et al. Perspectives in melanoma: meeting report from the Melanoma Bridge (November 29th–1 December 1st, 2018, Naples, Italy) *J. Transl. Med.* 2019; 17: 234. Doi: 10.1186/s12967-019-1979-z. PMCID: PMC6647284.
31. Harkevich G.Y., Orlova K.V., Demidov L.V. New drugs that restore immune control of the tumor in the treatment of patients with metastatic melanoma. *Farmateka.* 2014; 17: 25–30. (In Russian)
32. Algazi A.P., Tsai K.T., Rosenblum M., Fox B.A., Andtbacka R.H.I., Li A. et al. Immune monitoring outcomes of patients with stage III/IV melanoma treated with a combination of pembrolizumab and intratumoral plasmid interleukin 12 (pIL-12). *J. Clin. Oncol.* 2017; 35(suppl 7S; abstract 78).
33. Atkins M.B., Gollob J.A., Sosman J.A. et al. A phase II pilot trial of concurrent biochemotherapy with cisplatin, vinblastin, temozolomide, interleukin 2, and IFN- α 2B in patients with metastatic melanoma. *Clin Cancer Res.* 2002;8:3075–3081.
34. Flaherty T.K. Targeting metastatic melanoma. *Annu. Rev. Med.* 2012; 63: 21.1–13.
35. 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.
36. Hauschild A., Grob J.J., Demidov L.V. et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2012; 380 (9839): 358–365.
37. Salama A.K., Hodi F.S. Cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4. *Clin. Cancer Res.* 2011; 17:4622–4628.
38. Nazarian R, Shi H., Wang Q. et al. Melanomas acquire resistance to B-RAF (V600E) inhibition by RTK or N-RAS upregulation. *Nature.* 2010; 468: 973–7.
39. Kirkwood J.M., Bastholt L., Robert C. et al. Phase II, open-label, randomized trial of the MEK 1/2 inhibitor selumetinib as monotherapy versus temozolomide in patients with advanced melanoma. *Clin. Cancer Res.* 2011; 18 (2): 555–67.
40. Hodi F.S., Friedlander P., Corless C.L. et al. Major response to imatinib mesylate in KIT-mutated melanoma. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26 (12): 2046–51.
41. Curtin J.A., Busam K., Pinkel D. et al. Somatic activation of KIT in distinct subtypes of melanoma. *J. Clin. Oncol.* 2006; 24: 4340–6.

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

42. Chapman P.B., Hauschild A., Robert C., Haanen J.B., Ascierto P., Larkin J. et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N. Engl. J. Med.* 2011; 364 (26): 2507–16.
43. Przhdeckij Y.V. Plastic repair of skin defects in cancer patients. *Onkohirurgiya*. T.2, 2010: 17–23. (In Russian)
44. Fedorenko I.V., Abel E.V., Koomen J.M., Fang B., Wood E.R., Chen Y.A. et al. Fibronection induction abrogates the BRAF inhibitor response of BRAF V600E/PTEN-null melanoma cells. *Oncogene*. 2016; 35(10): 1225–35. Doi: 10.1038/ncr.2015.188. PMID: 26073081.
45. 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. Doi: 10.1186/s12967-018-1568-6. PMCID: PMC6054754.
46. Amaria R.N., Reddy S.M., Tawbi H.A., Davies M.A., Ross M.I., Glitza I.C. et al. Neoadjuvant immune checkpoint blockade in high-risk resectable melanoma. *Nat. Med.* 2018; 24: 1649–1654. Doi: 10.1038/s41591-018-0197-1.
47. Amaria R.N., Prieto P.A., Tetzlaff M.T., Reuben A., Andrews M.C., Ross M.I. et al. Neoadjuvant plus adjuvant dabrafenib and trametinib versus standard of care in patients with high-risk, surgically resectable melanoma: a single-centre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2018; 19 (2):181–93. Doi: 10.1016/S1470-2045(18)30015-9.
48. Eggermont A.M.M., Blank C.U., Mandala M., Long G.V., Atkinson V., Dalle S. et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378(19):1789–1801. Doi: 10.1056/NEJMoa1802357.
49. Eggermont A.M., Chiarion-Sileni V., Grob J.J., Dummer R., Wolchok J.D., Schmidt H. et al. Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *N. Engl. J. Med.* 2016; 375 (19): 1845–1855. Doi: 10.1056/NEJMoa1611299.
50. Tarhini A.A., Lee S.J., Li X., Rao U.N.M., Nagarajan A., Albertini M.R. et al. E3611—a randomized phase II study of ipilimumab at 3 or 10 mg/kg alone or in combination with high-dose interferon- α 2b in advanced melanoma. *Clin. Cancer Res.* 2018. Doi: 10.1158/1078-0432.ccr-18-2258.
51. Weber J., Mandala M., Del Vecchio M., Gogas H.J., Arance A.M., Cowey C.L. et al. Adjuvant Nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2017;377(19):1824–1835. Doi: 10.1056/NEJMoa1709030.
52. Maio M., Lewis K., Demidov L., Mandalà M., Bondarenko I., Ascierto P.A.; BRIM8 Investigators. et al. Adjuvant vemurafenib in resected, BRAFV600 mutation-positive melanoma (BRIM8): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018; 19 (4): 510–520. Doi: 10.1016/S1470-2045(18)30106-2.
53. Long G.V., Hauschild A., Santinami M., Atkinson V., Mandalà M., Chiarion-Sileni V. et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377:1813–1823. Doi: 10.1056/NEJMoa1708539.
54. Ascierto P.A., Dummer R. Immunological effects of BRAF+MEK inhibition. *Oncoimmunology*. 2018; 7 (9): e1468955. Doi: 10.1080/2162402X.2018.1468955.
55. Long G.V., Atkinson V., Lo S., Sandhu S., Guminski A.D., Brown M.P. et al. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2018; 19:672–681. Doi: 10.1016/S1470-2045(18)30139-6.
56. Faries M.B., Thompson J.F., Cochran A.J., Andtbacka R.H., Mozzillo N., Zager J.S. et al. Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2017; 376 (23): 2211–2222. Doi: 10.1056/NEJMoa1613210.
57. Douglas J.G., Margolin K. The treatment of brain metastases from malignant melanoma. *Semin. Oncol.* 2002; 29(5):518–524.
58. Ewend M.G., Carey L.A., Brem H. Treatment of melanoma metastases in the brain. *Semin. Surg. Oncol.* 1996; 12 (6): 429–35. Review. PMID: 8914207. DOI: 10.1002/(SICI)1098-2388(199611/12)12:6<429::AID-SSU8>3.0.CO;2-C.
59. Davies M.A., Saiag P., Robert C., Grob J.J., Flaherty K.T., Arance A. et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600-mutant melanoma brain metastases (COMBI-MB): a multicentre, multicohort, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18:863–873. Doi: 10.1016/S1470-2045(17)30429-1.
60. Tawbi H.A., Forsyth P.A., Algazi A., Hamid O., Hodi F.S., Moschos S.J. et al. Combined nivolumab and ipilimumab in melanoma metastatic to the brain. *N. Engl. J. Med.* 2018; 379:722–730. Doi: 10.1056/NEJMoa1805453.
61. Demaria S., Kawashima N., Yang A.M., Devitt M.L., Babb J.S., Allison J.P. et al. Immune-mediated inhibition of metastases after treatment with local radiation and CTLA-4 blockade in a mouse model of breast cancer. *Clin. Cancer Res.* 2005; 11(2 Pt 1): 728–734.
62. Doss L.L., Memula N. The radioresponsiveness of melanoma. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1982 Jul; 8(7):1131-4. PMID: 7118615. DOI: 10.1016/0360-3016(82)90060-8.
63. Farshad A., Burg G., Panizzon R., Dummer R. A retrospective study of 150 patients with lentigo maligna and lentigo maligna melanoma and the efficacy of radiotherapy using Grenz or soft X-rays. *Br. J. Dermatol.* 2002; 146 (6): 1042–6. PMID: 12072074. DOI: 10.1046/j.1365-2133.2002.04750.x.
64. Arora A., Lowe L., Su L., Rees R., Bradford C., Cimmino V.C. et al. Wide excision without radiation for desmoplastic melanoma. *Cancer*. 2005; 104 (7): 1462–7. PMID: 16080180. DOI: 10.1002/cncr.21311.
65. Stevens G., Hong A. Radiation therapy in the management of cutaneous melanoma. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 2006; 15(2): 353–71. Review. PMID: 16632220. DOI: 10.1016/j.soc.2005.12.010.
66. Seegenschmiedt M.H., Keilholz L., Altendorf-Hofmann A., Pieritz A., Urban A., Schell H. et al. [Long term results following radiation therapy of locally recurrent and metastatic malignant melanoma]. *Hautarzt*. 1999; 50(8): 572-9. German. PMID: 10460301. DOI: 10.1007/s001050050961.
67. Testori A., Rutkowski P., Marsden J., Bastholt L., Chiarion-Sileni V., Hauschild A., Eggermont A.M.M. Surgery and radiotherapy in the treatment of cutaneous melanoma. *Ann. Oncol.* 2009; 20 (Suppl 6): vi22–vi29. doi: 10.1093/annonc/mdp257. PMCID: PMC2712595.
68. Eggermont A.M., de Wilt J.H., ten Hagen T.L. Current uses of isolated limb perfusion in the clinic and a model system for new strategies. *Lancet Oncol.* 2003; 4 (7):429–37. Review. PMID: 12850194. DOI: 10.1016/S1470-2045(03)01141-0.
69. Koops H.S., Vaglini M., Suciu S., Kroon B.B., Thompson J.F., Göhl J. et al. Prophylactic isolated limb perfusion for localized, high-risk limb melanoma: results of a multicenter randomized phase III trial. European Organization for Research and Treatment of Cancer Malignant Melanoma Cooperative Group Protocol 18832, the World Health Organization Melanoma Program Trial 15, and the North American Perfusion Group Southwest Oncology Group-8593. *J. Clin. Oncol.* 1998 Sep; 16(9):2906-12. PMID: 9738557. DOI: 10.1200/JCO.1998.16.9.2906.

Поступила 11.12.2019
Принята к печати 15.01.2020