

Меланома



<https://elibrary.ru/item.asp?id=26075>

881

Волгарева, Г. М.

**Меланома и
вирусы
папилломы
человека : есть
ли перспектива
для
исследования? /
Г. М. Волгарева,
И. Н. Михайлова,
Д. А. Головина //
Вестник
Российской
академии
медицинских
наук. - 2016. - N
2. - С. 121 - 127.**

DOI: 10.15690/vramn654

Г.М. Волгарева, И.Н. Михайлова, Д.А. Головина

Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина Минздрава России,
Москва, Российская Федерация

Меланома и вирусы папилломы человека: есть ли перспектива для исследования?

Меланома — одна из наиболее агрессивных злокачественных опухолей человека. Заболеваемость меланомой и смертность от нее неуклонно растут. Ультрафиолетовое излучение — основная причина развития меланомы, однако это не единственный экологический фактор, вовлеченный в меланомогенез. Возможность вирусной природы меланомы обсуждается давно. Среди кандидатов на роль этиологических агентов меланомы можно рассматривать папилломавирусы, поскольку в эту группу входят сильные канцерогены, вызывающие рак шейки матки и некоторые другие формы злокачественных опухолей. В настоящем обзоре проанализированы данные литературы об ассоциации меланомы с вирусами папилломы человека (ВПЧ). Так, несколько исследовательских групп обнаружили папилломавирусы в образцах меланомы кожи и слизистых оболочек, при этом нередко выявлялись и вирусы типов высокого онкогенного риска. Была доказана этиологическая роль онкогенных ВПЧ в развитии инвазивных карцином на слизистых оболочках таких органов, как шейка матки, вульва, вагина, половой член, анус, ротовая полость. Вместе с тем в подавляющем большинстве работ при обнаружении в образце меланомы вирусной ДНК проверка экспрессии генома вируса не проводилась. Это обстоятельство именно в случае меланомы является крайне существенным, т.к. папилломавирусы регулярно обнаруживаются на нормальной коже и слизистых оболочках человека, что делает реальной возможность контаминации изучаемого образца опухоли вирусной ДНК in vivo. Имеются ограниченные данные об ухудшении прогноза заболевания при папилломавирусном статусе меланомы, но систематического наблюдения за статистически значимыми группами больных, различающимися по данному статусу опухоли, не проводилось. Способность онкогенов E6 и E7 ВПЧ высокого онкогенного риска трансформировать нормальные меланоциты человека была показана в экспериментах in vitro. Таким образом, можно предполагать наличие ассоциации меланомы с онкогенными ВПЧ. Клиническая значимость этой проблемы в условиях неуклонного роста показателей заболеваемости и смертности от меланомы в России и мире в целом представляется нам бесспорной, а вопрос об ассоциации меланомы с ВПЧ — заслуживающим дальнейшего изучения.

Ключевые слова: меланома, вирусы папилломы человека, онкогены, меланоциты.

(Для цитирования: Волгарева Г.М., Михайлова И.Н., Головина Д.А. Меланома и вирусы папилломы человека: есть ли перспектива для исследования? *Вестник РАМН.* 2016;71(2):121–127. doi: 10.15690/vramn654)

<https://elibrary.ru/item.asp?id=29114505>

Мерабишвили,
В. М.

Злокачественная меланома. Эпидемиология, аналитические показатели эффективности деятельности онкологической службы (популяционное исследование) / В. М. Мерабишвили // Вопросы онкологии. - 2017. - Том 63, N 2. - С. 221-233.

В.М. Мерабишвили

Злокачественная меланома. Эпидемиология, аналитические показатели эффективности деятельности онкологической службы (популяционное исследование)

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Злокачественная меланома кожи (ЗМК) составляет среди всех злокачественных новообразований (ЗНО) в России менее 2% (1,74%), но это более 10000 (10236-2015) новых случаев. Важно контролировать тенденцию динамики заболеваемости и смертности от этой причины. С 1995 по 2015 гг. число первичных случаев ЗМК возросло более, чем в 2 раза в абсолютных числах и «грубых» показателях. Несколько меньший прирост показывают стандартизованные показатели – 62,5% у мужчин и 70,2% у женщин.

Ежегодно в России погибают от ЗМК 3670 человек (2015), что составляет от всех умерших от рака 1,2%.

За последние годы, в основном, сохранились ранее выявленные закономерности: более низкие показатели удельного веса выявленных в ранних стадиях среди лиц в пожилых и старческих возрастах и меньшая доля в этой группе получивших специальное лечение. Вместе с тем, выявлено изменение детальной структуры заболеваемости женщин, где в настоящее время ведущей локализацией ЗМК являются не нижние конечности, а спина. Улучшился индекс достоверности учета, однако официальная статистика распределения больных по стадиям заболевания существенно искажена (завышен удельный

авторами, 90% всех злокачественных меланом приходится на кожу, около 7% на глаза, около 3% на наружные половые органы и менее 1% на нижеампулярный рак прямой кишки [1,2].

По материалам базы данных ПРР Санкт-Петербурга ЗМК тоже составляет 90%, и 7,8% приходится на ЗНО глаза и его придаточного аппарата (табл. 1).

Таблица 1. Ранговое распределение злокачественной меланомы в базе данных Популяционного ракового регистра Санкт-Петербурга за период с 1994 по 2014 гг. (по локализациям опухолей)

ВСЕГО	6577, в том числе	%
C43 Злокачественная меланома	5931	90,17
C69 ЗНО глаза и его придаточного аппарата	447	6,79
C19-21 ЗНО прямой кишки	49	0,74
C44,46.0 ЗНО кожи	32	0,48
C51 ЗНО вульвы	32	0,48
C80 ЗНО без уточненной локализации	11	0,16
C 33,34 ЗНО трахеи, бронхов, легкого	9	0,13
C30,31 ЗНО полостей носа, среднего уха	8	0,12
C 46.1,3,7-9,47,49 ЗНО соединительной и других мягких тканей	7	0,11
C05. ЗНО неба	4	0,06
C23,24 ЗНО желчного пузыря и внепеченочных желчных протоков	3	0,04
C31 ЗНО придаточных пазух	3	0,04

<https://elibrary.ru/item.asp?id=25987664>

Аллахвердян, Г. С.

Возможности ультразвукового исследования первичной меланомы кожи / Г. С. Аллахвердян, М. А. Чекалова. // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - 2016. - № 2. - С. 62 - 68.

Возможности ультразвукового исследования первичной меланомы кожи

Г.С. Аллахвердян, М.А. Чекалова

ФГБУ "Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина"
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

В статье представлена ультразвуковая семиотика первичной меланомы кожи в зависимости от вовлеченности в опухолевый процесс слоев кожи. Показаны возможности ультразвукового исследования в оценке степени местной распространенности болезни. Ультразвуковая картина меланомы кожи зависит от толщины опухоли. Тонкая опухоль более однородная и чаще характеризуется такими ультразвуковыми признаками, как локализация преимущественно в эпидермисе, широкое основание, веретенообразная форма, ровный глубокий контур, четкое отграничение от смежных неизмененных тканей, однородная эхоструктура, низкая эхогенность. С увеличением толщины опухоли ультразвуковая картина становится разнообразной, что обусловлено неоднородностью опухоли по характеру роста и клеточными составу. Ультразвуковое исследо-

вазии и измерений толщины первичной меланомы кожи при ультразвуковом исследовании высоко коррелируют с данными гистологического исследования.

Ключевые слова: ультразвуковое исследование, меланома кожи, уровень инвазии, толщина, метастаз, сателлит.

Меланома кожи – злокачественное новообразование, развивающееся из меланцитов – клеток, расположенных в базальном слое эпидермиса и вырабатывающих пигмент меланин. По данным на 2014 г. в России заболеваемость меланомой кожи составила 1,6% в общей структуре онкологической заболеваемости (1,4% у мужчин и 1,9% у женщин). Средний возраст заболевших меланомой кожи в 2014 г. составил 60,9 года. При этом почти четверть заболевших – лица в возрасте до 40 лет [1].

Романова, О.

Роль врача
первичного
звена в ранней
диагностике ме-
ланомы кожи /
О. Романова. -
Электрон. журн.
// Врач. - 2016. -
N 2. - С. 49 -51.

РОЛЬ ВРАЧА ПЕРВИЧНОГО ЗВЕНА В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

О. Романова, кандидат медицинских наук
ЗАО Центральная поликлиника Литфонда, Москва
E-mail: oli.romanova@yandex.ru

Снизить смертность от меланомы кожи позволит ранняя ее диагностика. В России необходимо привлечь к этой проблеме врачей первичного звена, которые должны больных с подозрительными пигментными образованиями направлять к дерматологу или онкологу для уточнения диагноза.

Ключевые слова: онкология, меланома, горизонтальная фаза роста, признаки ABCDE.

Меланома кожи происходит из меланоцита – клетки нейроэктодермального происхождения, вырабатывающей пигмент меланин. Меланоциты располагаются в базальном слое эпидермиса, в среднем 1 меланоцит приходится на 10–20 кератиноцитов. Меланоцит имеет отростки – дендриты, по которым пигмент меланин передается кератиноцитам для защиты организма от избыточного воздействия ультрафиолетового излучения. Приобретение загара свидетельствует об усилении выработки меланина.

К заболеванию меланомой кожи предрасположены белокожие светловолосые представители белой расы, с наличием множества веснушек и пигментных невусов. Часто поражение возникает у молодых людей (25–45 лет), что не характерно для злокачественных опухолей других локализаций.

Меланома – опасное и коварное заболевание с высокой смертностью от метастазов во внутренние органы. Так, в 2013 г. в России число заболевших меланомой кожи составило 8974, умерших от меланомы – 3456 [1], в Москве – соответственно 830 и 410. Таким образом, от метастазов меланомы кожи в Москве умирает каждый 2-й пациент, в то время как

делах сетчатого слоя на уровне потовых желез;

- 5-й – опухолевые клетки проникают в подкожную жировую клетчатку.

При 1-м уровне инвазии (меланома *in situ*) 5-летняя выживаемость составляет 97–100%, при 4-м и 5-м уровнях – 30–40%.

В 1970 г. Бреслоу в качестве прогностического критерия была предложена [3] толщина опухоли при гистологическом исследовании. Этот критерий учитывает не только прорастание опухоли в дерму, но и часть опухоли, располагающейся в эпидермисе. При толщине опухоли <0,75 мм 5-летняя выживаемость составляет >95%, при толщине 0,76–1,50 мм – 70–98%, при толщине 1,51–4,00 мм – 55–85%, при толщине >4,0 мм – 30–60% [3].

В настоящее время уровень инвазии по Кларку и толщина опухоли по Бреслоу являются общепризнанными критериями прогноза меланомы кожи.

W. Skark и соавт. [2] выделили 3 основных формы меланомы, которые имеют четкие клинико-морфологические характеристики:

- 1) лентигино-меланома;
- 2) поверхностно-распространяющаяся меланома;
- 3) узловая меланома.

Первые 2 формы, которые составляют 80% всех меланом, характеризуются длительной фазой поверхностного роста, когда опухолевые клетки располагаются в базальном слое эпидермиса и лишь местами прорастают в сосочковый слой дермы (уровень инвазии – 1–2, толщина – <1,0 мм). Лечение меланомы в этой фазе дает блестящие результаты (5-летняя выживаемость – 95–98%), что дало основание выделить группу «тонких» меланом с благоприятным прогнозом. Фаза поверхностного роста может продолжаться от нескольких месяцев до нескольких лет. Дальнейшее развитие опухоли характеризуется прорастанием опухолевых клеток в дерму и вышележащие слои эпидермиса с формированием экзофитной опухоли (фаза вертикального роста с уровнем инвазии 3–5, толщиной – 2–5 мм), прогноз в этой фазе резко ухудшается.

Узловая меланома, которая составляет 10–15% меланом, не имеет фазы поверхностного роста – она сразу возникает в виде экзофитного образования с уровнем инвазии 3–5 и толщиной 3–5 мм и характеризуется плохим прогнозом.

Первые результаты оценки клинической эффективности применения мелатонина и метформина у больных диссеминированной меланомой кожи, получающих первую линию системной терапии дакарбазином / А.В. Новик [и др.] // Вопросы онкологии. - 2016. - Том 62, N 2. - С. 324 - 329.

© Коллектив авторов, 2016
УДК616-006.81.04; 615.03

Вопросы онкологии, 2016. Том 62, № 2

А.В. Новик^{1,2}, С.А. Проценко¹, И.А. Балдуева^{1,3}, Л.М. Берштейн¹, В.Н. Анисимов¹, А.И. Семенова¹, Д.Х. Латипова¹, Е.В. Ткаченко¹, Т.Ю. Семиглазова^{1,3}

Первые результаты оценки клинической эффективности применения мелатонина и метформина у больных диссеминированной меланомой кожи, получающих первую линию системной терапии дакарбазином

¹ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

²ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России

³ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

Цель исследования - оценка эффективности и безопасности применения комбинаций препарата эпифиза мелатонина с дакарбазином или антидиабетического бигуанида метформина с дакарбазином по сравнению с монотерапией дакарбазином в первой линии терапии метастатической меланомы кожи. В период с марта 2014 по декабрь 2015 больные диссеминированной меланомой кожи, получали в качестве 1-й линии системного лечения дакарбазин 1000 мг/м² внутривенно в 1 день 28-дневного цикла в виде монотерапии (группа 1) или в сочетании с терапией мелатонином 3 мг внутрь ежедневно (группа 2) или в сочетании с метформинном 850 мг 2 раза в день внутрь ежедневно (группа 3). Рандомизировано 36 больных (15 - в 1 группе, 9 - во 2, 13 - в 3). Проведено 119 циклов терапии. Эффективность лечения составила 11% в 1 и 2 группах, 8,3% - в третьей группе (p=0,57). Медиана времени до прогрессирования была 52, 79 и 63 дня в 1, 2 и 3 группах соответственно (p=0,468). У двух больных во 2 и 3 группах

мы кожи. В клиническую практику вошло несколько новых групп препаратов, что позволило значительно увеличить эффективность лечения. Если ранее лишь 15% больных переживали 1 год с момента начала лечения метастатического процесса, то сейчас до 51% пациентов живут более 2 лет [5]. В свете таких достижений химиотерапия диссеминированной меланомы, казалось бы, отходит на второй план. Однако, низкая доступность новых методов терапии все еще сохраняет монотерапию дакарбазином в качестве актуального стандарта лечения в РФ [2]. Частота объективных ответов при данном лечении составляет по разным источникам от 5 до 28 % [17]. Еще у 10-20% больных наблюдается стабилизация опухолевого процесса. Безусловно, такая низкая частота объективных ответов требует поиска новых и доступных путей повышения эффективности лечения.

Достижения, в первую очередь, предклинической и молекулярной онкологии показали возможность достижения такого результата с использованием мелатонина и метформина. Ме-

<https://elibrary.ru/item.asp?id=26293918>

Амбарцумян, Р. В.

Селективное воздействие лазерного излучения длиной волны 1268 нм на солидные опухоли. Усиление иммунного ответа физическими методами / Р. В. Амбарцумян // Лазерная медицина. - 2016. - Том 20, N 2. - С. 62-65.

Лазерная медицина. – 2016. – Т. 20, вып. 2

Оригинальные исследования

УДК: 616.-006.699

Амбарцумян Р.В.

Селективное воздействие лазерного излучения длиной волны 1268 нм на солидные опухоли. Усиление иммунного ответа физическими методами

Ambartzumian R. V.

Selective application of laser light with wavelength 1268 μm for treating solid tumours. Physical methods for potentiating the immune response

Физический институт им. П.Н. Лебедева РАН, г. Москва

Экспериментально, на примере меланомы B16, показано, что воздействие лазерного излучения с $\lambda = 1268$ нм на солидные опухоли обладает высокой селективностью. Предложено объяснение наблюдаемого явления на основе рассмотрения физико-химической основы иммунного ответа, заключающегося в генерации с помощью света компонентов, вырабатываемых иммунной системой, в частности, синглетного кислорода. Предельно достижимая селективность в принципе определяется селективностью иммунного ответа на антиген. Рассмотрены и другие способы усиления иммунного ответа. *Ключевые слова: синглетный кислород, прямое фотовозбуждение молекул кислорода, физика и химия иммунной системы, селективное воздействие, супероксидный анион.*

During the experimentation with melanoma B16 it has been shown that laser light at $\lambda = 1268 \mu\text{m}$ has a highly selective effect at solid tumours. Such a phenomenon may be explained by physical-chemical processes involved in the immune system response to antigen and comprises the generation of lacking components usually produced by the immune system, singlet oxygen in particular. Other opportunities of potentiating the immune system are also discussed. *Key words: singlet oxygen, laser excitation of molecular oxygen, biochemistry of immune system, superoxide anion.*

<https://elibrary.ru/item.asp?id=26416869>

Абрамов, М. Е.

Эффективность
дабрафениба и
траметиниба в
лечении
диссеминированн
ой меланомы

кожи с мутацией
BRAF / М. Е.

Абрамов, О. О.

Гордеева, Г. В.

Вышинская //

Фарматека. - 2016.

- № 8. - С. 24-29.

**ЭФФЕКТИВНОСТЬ ДАБРАФЕНИБА И ТРАМЕНИБА В ЛЕЧЕНИИ
ДИССЕМИНИРОВАННОЙ МЕЛАНОМЫ КОЖИ С МУТАЦИЕЙ BRAF**

М.Е. Абрамов, О.О. Гордеева, Г.В. Вышинская
ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, Москва

**EFFICACY OF DABRAFENIB AND TRAMETINIB IN THE TREATMENT
OF DISSEMINATED MELANOMA WITH BRAF MUTATION**

M.E. Abramov, O.O. Gordeeva, G.V. Vyshinskaya
FSBI "RORC n.a. N.N. Blokhin" of RMH, Moscow

Диссеминированная меланوما кожи – злокачественное новообразование, имеющее высокие показатели смертности во всем мире. Эффективность химиотерапии остается низкой. Открытие BRAF-мутации и последующее использование BRAF ингибиторов позволили существенно улучшить результаты лечения пациентов с диссеминированной меланомой кожи. Применение комбинации BRAF-ингибиторов в сочетании с MEK-ингибиторами показало эффективность выше, чем монотерапия.

Ключевые слова: диссеминированная меланوما, сигнальный путь MAPK, BRAF-мутация, BRAF-ингибиторы, MEK-ингибиторы, дабрафениб, траметиниб

Disseminated melanoma – a malignant neoplasm with high mortality rates in the world. The efficacy of chemotherapy remains low. The discovery of BRAF mutation and subsequent use of BRAF-inhibitors has allowed to significantly improve the outcomes in patients with disseminated melanoma. The use of combination of BRAF-inhibitors and MEK-inhibitors showed higher efficacy than monotherapy.

Key words: disseminated melanoma, MAPK signaling pathway, BRAF-mutation, BRAF-inhibitors, MEK-inhibitors, dabrafenib, trametinib

<https://elibrary.ru/item.asp?id=26416874>

**Комбинация
вемурафениб+
кобиметиниб
принципиально
меняет прогноз
метастатической
меланомы/ С. А.
Проценко [и др.]
// Фарматека. -
2016. - N 8. - С.
56-66.**

**КОМБИНАЦИЯ ВЕМУРАФЕНИБ+КОБИМЕТИНИБ ПРИНЦИПИАЛЬНО МЕНЯЕТ
ПРОГНОЗ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМЫ**

*С.А. Проценко, Е.М. Анохина, А.В. Новик, А.И. Семенова
ФГБУ "НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова" Минздрава России, Санкт-Петербург*

**COMBINATION OF VEMURAFENIB+КОБИМЕТИНИБ FUNDAMENTALLY
CHANGES PROGNOSIS FOR METASTATIC MELANOMA**

*S.A. Protsenko, E.M. Anokhina, A.V. Novik, A.I. Semenova
FSBI "SRI of Oncology n.a. N.N. Petrov" of RMH, St.-Petersburg*

В обзоре приведен анализ результатов ключевых исследований, в которых оценивалась эффективность и безопасность препаратов кобиметиниб (Котеллик) и вемурафениб (Зелбораф) как в составе комбинированной терапии, так и в качестве монопрепаратов для пациентов с меланомой кожи. В ключевом исследовании co-BRIM ранее не получавшие лечение пациенты с меланомой кожи IIIС или IV стадии заболевания и наличием мутации в гене BRAF V600 получали комбинированную терапию кобиметиниб+вемурафениб или вемурафениб в монорежиме. Показано достоверное преимущество комбинации кобиметиниба с вемурафенибом: увеличение времени без прогрессирования, общей выживаемости, частоты объективных ответов. Профиль токсичности комбинации кобиметиниба и вемурафениба был приемлемым и управляемым. Таким образом, комбинированная терапия кобиметинибом в сочетании с вемурафенибом обладает высоким терапевтическим потенциалом и является новым стандартом лечения пациентов с метастатической меланомой с наличием мутации в гене BRAF V600.

Ключевые слова: метастатическая меланома, мутации BRAF V600, комбинация кобиметиниб+вемурафениб

The review summarizes the results of key studies on the efficacy and safety of kobimetinib (Cotellik) and vemurafenib (Zelboraf), both in combination therapy and as monotherapy in patients with melanoma. In a key coBRIM study, previously untreated patients with IIIС or IV stage melanoma and the presence of BRAF V600 mutations have received combination therapy kobimetinib+vemurafenib or vemurafenib as monotherapy. Significant advantage of the combination of vemurafenib+kobimetinib was demonstrated: an increase in progression-free survival, overall survival, and objective response rate. Toxicity profile of combination kobimetinib+vemurafenib was acceptable and manageable. Thus, combination therapy of kobimetinib with vemurafenib has a high therapeutic potential and is a new standard of care for patients with metastatic melanoma with the presence of BRAF V600 mutations.

Key words: metastatic melanoma, BRAF V600 mutations, combination of vemurafenib+kobimetinib

<https://elibrary.ru/item.asp?id=26416875>

**Телькиева, Г.
Н.**

**Особенности
течения и
результаты
лечения мелан
омы кожи
туловища / Г. Н.
Телькиева //
Фарматека. -
2016. - № 8. - С.
67-71.**

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ
МЕЛАНОМЫ КОЖИ ТУЛОВИЩА**

Г.Н. Телькиева

Кафедра онкологии медицинской академии им. С.И. Георгиевского ФГАОУ ВО «Крымский федеральный университет им. В.И. Вернадского», Симферополь

FEATURES OF COURSE AND RESULTS OF TREATMENT OF BODY SKIN MELANOMA

G.N. Telkueva

Department of Oncology of the Medical Academy n.a. S.I. Georgievsky FSAEI HE "Crimean Federal University n.a. V.I. Vernadsky", Simferopol

В статье представлен анализ особенностей течения и выживаемости 304 больных меланомой кожи (МК) туловища, прошедших хирургическое лечение в Крымском республиканском онкологическом клиническом диспансере в период с 1982 по 2004 г., в зависимости от локализации и различной хирургической тактики. Наиболее «уязвимой» возрастной группой по развитию МК туловища оказались пациенты от 41 до 60 лет – 42,1±2,8% (53,9% женщин, 46,1% мужчин). Оценивая отдаленные результаты хирургического лечения МК туловища в общей когорте пациентов (n=304), следует отметить, что в течение первого года умерли 11,3% больных, 3-летняя выживаемость составила 64,4±2,8%, 5-летняя – 53,8±2,9%, 10-летняя – 41,0±2,9%. Показано, что различные локализации МК туловища существенно не влияют на особенности течения, характер метастазирования и глубину инвазии опухоли. Выполнение синхронной лимфаденэктомии в отсутствие морфологического подтверждения метастазов меланомы в регионарные лимфоузлы не оправданно (у 43,4±5,0% больных диагноз не подтверждается). Метастазирование в регионарные лимфоузлы следует считать фактором неблагоприятного течения, достоверно сокращающим продолжительность жизни и выживаемость больных. «Выжидательная» тактика ведения больных после удаления первичной опухоли, заключающаяся в выполнении отсроченной лимфодиссекции, только при появлении клинических признаков метастатического поражения лимфоузлов не ухудшает показатели выживаемости.

Ключевые слова: меланома кожи, метастазы в регионарные лимфоузлы, лимфаденэктомия, выживаемость

<https://elibrary.ru/item.asp?id=27170077>

**Современные
методы
иммуноterapiи
и метастатичес
кой меланомы
/ А. В. Новик [и
др.] // Вопросы
онкологии. -
2016. - Том
62, N 5. - С. 580 -
587.**

*А.В. Новик^{1,2}, И.А. Балдуева^{1,3}, С.А. Проценко¹, Т.Л. Нехаева^{1,3}, А.И. Семенова¹,
А.Б. Данилова¹, Д.Х. Латипова¹, Е.М. Анохина¹, Ю.И. Комаров¹, З.Ю. Ахаева¹*

Современные методы иммуноterapiи метастатической меланомы

¹ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России;

²ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России;

³ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург

За последние пять лет лекарственная терапия диссеминированной меланомы сделала гигантский шаг вперед. В клинической практике появились несколько принципиально новых классов лекарственных препаратов: ингибиторы отдельных компонентов МАРК-сигнального пути и модуляторы работы иммунологического синапса (ингибитор CTLA4 ипилимумаб, ингибиторы PD1 ниволюмаб и пембролизумаб). Представлены особенности механизма действия новых иммунотерапевтических средств, обзор результатов их клинического применения, описаны основные нежелательные явления (НЯ), связанные с лечением. Рассмотрено взаимодействие новых подходов с другими способами системного лечения и приведен алгоритм персонализированного применения этих методов. Современные средства терапии позволяют добиваться выраженных и длительных эффектов, позволяя в отдельных случаях излечить больного. Рациональное последовательное и сочетанное применение различных вариантов системной терапии диссеминированной меланомы, своевременная диагностика и лечение НЯ, связанных с этим лечением, позволяет значительно увеличить продолжительность и качество жизни больных.

молекулярной медицины, внутриклеточной сигнальной трансдукции и механизмах функционирования иммунной системы позволило создать и внедрить в практику несколько уникальных групп лекарственных препаратов. Они не только изменили наше представление о возможной эффективности терапии, но и вызвали необходимость научиться бороться с новыми и непривычными нежелательными явлениями. Сегодня современная терапия диссеминированной меланомы позволяет достичь выраженных эффектов не менее, чем у 50% больных (а в некоторых исследованиях – до 100%). Стойкость лечебных эффектов у целого ряда пациентов позволяет обсуждать возможность излечения более чем 15% пациентов. Новые методы терапии значительно изменили современный ландшафт системной терапии диссеминированной меланомы кожи. В данной статье предпринята попытка суммировать новые данные о методах иммуноterapiи и представить перспективы дальнейшего развития системной терапии диссеминированной меланомы кожи.

**Современная иммуноterapiи меланомы
кожи**

Существенное расширение фундаменталь-

<https://elibrary.ru/item.asp?id=26482098>

Сергеев, Ю. Ю.

Возможности
ранней
диагностики и
профилактики
злокачественных
новообразований
кожи / Ю. Ю.
Сергеев, О. Ю.
Олисова, В. Ю.
Сергеев //
Фарматека. - 2016.
- N S2. - С. 17-21.

**ВОЗМОЖНОСТИ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ПРОФИЛАКТИКИ
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ КОЖИ**

Ю.Ю. Сергеев^{1,2}, О.Ю. Олисова¹, В.Ю. Сергеев²

¹ ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России, Москва

² Общество дерматоскопии и оптической диагностики кожи, Москва

POTENTIALS FOR THE EARLY DIAGNOSIS AND PREVENTION OF SKIN CANCER

Yu.Yu. Sergeev^{1,2}, O.Yu. Olisova¹, V.Yu. Sergeev²

¹ SBEI HPE "First MSMU n.a. I.M. Sechenov" of RMPH, Moscow

² Society of Dermoscopy and Optical Diagnosis of Skin, Moscow

В настоящее время отмечается неуклонный рост заболеваемости злокачественными новообразованиями кожи во всем мире. Наиболее часто в повседневной практике встречаются базальноклеточный рак и меланома, существенно реже – плоскоклеточный рак. Своевременная диагностика позволяет предупреждать метастазирование, однако не всегда диагноз очевиден при клиническом осмотре. В связи с этим большой интерес представляют различные инструментальные методы диагностики, в т.ч. дерматоскопия. Правильная интерпретация результатов осмотра позволяет точнее проводить дифференциальную диагностику между различными новообразованиями кожи, ставить диагноз на самых ранних стадиях развития. В статье приводятся данные об обращаемости на дерматоскопический осмотр, обсуждаются подходы к ранней диагностике и профилактике злокачественных новообразований кожи.

Ключевые слова: меланома, базальноклеточный рак, плоскоклеточный рак, дерматоскопия, фотозащита

Currently, there is a steady increase in the incidence of malignant skin tumors worldwide. The basal cell carcinoma and melanoma are most common in daily practice, much less – squamous cell carcinoma. Early diagnosis can prevent metastasis, but after clinical examination diagnosis is not always obvious. In this connection, variety of instrumental methods of diagnostics, including dermoscopy, is of great interest. Correct interpretation of results of examination enables more accurate differential diagnosis between various skin tumors, and diagnosis at the earliest stages of development. The article presents data on incidence of patient's visits to dermoscopy examination, and discusses approaches to the early diagnosis and prevention of malignant tumors of the skin.

Key words: melanoma, basal cell carcinoma, squamous cell carcinoma, dermoscopy, photoprotection

<https://elibrary.ru/item.asp?id=29435692>

Корман, Д. Б.

Эволюция
лекарственной
терапии
меланомы/ Д.
Б. Корман//
Вопросы
онкологии. -
2017. - Том
63, N 3. - С. 358-
367.

Д.Б. Корман

Эволюция лекарственной терапии меланомы

ФГБН «Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН», Москва

Рассмотрены лекарственные препараты, применяемые для лечения меланомы, начиная с дакарбазина и кончая иммунотерапевтическими препаратами, принятыми для практического использования в последние годы. Для каждого препарата охарактеризованы его эффективность по разным параметрам, основные мишени и механизмы действия.

Ключевые слова: меланома, химиотерапия, иммунотерапия

До сравнительно недавнего времени меланома (М) относилась к числу опухолей, малочувствительных к имевшимся противоопухолевым средствам. Объективный эффект (ОЭ) регистрировался редко, как правило, был непродолжительным, хотя в отдельных случаях и такое лечение приводило к весьма выразительным эффектам, что подтверждало мнение клиницистов о непредсказуемости этой опухоли.

Ситуация коренным образом изменилась в последние годы, когда в клетках М и в эффекторных клетках иммунной системы были обнаружены молекулярные мишени, воздействуя на которые с помощью специально син-

стоверно увеличить общую выживаемость (ОВ) больных распространенной М, явилось одним из важнейших достижений противоопухолевой химиотерапии. Однако для практикующих химиотерапевтов остаются существенные трудности интегрирования этих препаратов в приемлемые схемы лечения. Это обусловлено необходимостью учитывать не только особенности механизмов действия и профилей токсичности этих препаратов, но и соотношение стоимость - эффективность, имея в виду современные цены на эти препараты [38].

Современные возможности лекарственной терапии М представлены в табл. 1.

Среди «классических» цитостатиков препараты лишь двух групп обладают существенной противоопухолевой активностью при М. Это имидазол-карбоксамид (дакарбазин, DTIC), его производное темозоламид (темодал) и нитрозоалкилмочевины (нитрозометилмочевина, CCNU, мустофоран, араноза). Основной мишенью для этих препаратов является ДНК, а механизм повреждения ДНК обусловлен их алкилирующей активностью.

Эталонным препаратом в лекарственной тера-

<https://elibrary.ru/item.asp?id=29276811>

Мельников, П. В.

Место
хирургии в
современном
лечении
меланомы КОЖ
и / П. В.
Мельников //
Российский
онкологический
журнал : Науч.-
практ. журнал. -
2017. -Том 22, N
1. - С. 51-56.

Мельников П.В.

МЕСТО ХИРУРГИИ В СОВРЕМЕННОМ ЛЕЧЕНИИ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

ГБУЗ «Московский областной онкологический диспансер», 143900, Московская область, г. Балашиха, Россия

Последние успехи в лечении меланомы связаны с системной терапией препаратами новых классов, однако место хирургии остается основным в лечении как локализованной, так и распространенной меланомы. В данном обзоре литературы систематизированы современные представления о местном иссечении первичной опухоли, значении биопсии «сторожевого» лимфоузла и возможности хирургического лечения отдаленных метастазов меланомы.

Ключевые слова: обзор; меланома; широкое иссечение; ограниченное иссечение; биопсия «сторожевого» лимфоузла; полная лимфаденэктомия; отдаленные метастазы меланомы.

Для цитирования: Мельников П.В. Место хирургии в современном лечении меланомы кожи. *Российский онкологический журнал*. 2017; 22 (1): 51–56. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2017-22-1-51-56>

Для корреспонденции: Мельников Павел Викторович, канд. мед. наук, врач-онколог 2-го онкологического хирургического отделения; 143900, Московская область, г. Балашиха, ул. Карбышева, д. 6, E-mail: drmelnikov84@gmail.com.

Melnikov P.V.

THE PLACE OF SURGERY IN MODERN TREATMENT OF SKIN MELANOMA

Moscow Regional Oncological Dispansery, Balashikha, 143900, Russian Federation

Recent breakthroughs in the treatment of melanoma are associated with the systemic therapy by drugs of new classes, however, the place of surgery remains to be the main in the management of both localized and widespread melanoma. In this literature review, there are systematized the modern concepts of local excision of the primary tumor, the value of biopsy of sentinel lymph node and possibilities of surgical treatment of distant metastases of melanoma.

Keywords: review; melanoma; wide excision; narrow excision; sentinel lymph node biopsy; complete lymph node dissection; melanoma distant metastases

For citation: Melnikov P.V. The place of surgery in modern treatment of skin melanoma. *Rossiiskii onkologicheskii zhurnal. (Russian Journal of Oncology)*. 2017; 22(1): 51–56. (In Russ). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1028-9984-2017-22-1-51-56>

For correspondence: Pavel V. Melnikov, MD, PhD, Oncologist of the 2nd Oncological Surgical Department; Balashikha, 143900, Russian Federation. E-mail: drmelnikov84@gmail.com.

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

Acknowledgment. The study had no sponsorship.

<http://www.studmedlib.ru/book/ISBN9785970436738.html>

**Червонная, Л.
В.**

Пигментные
опухоли кожи
[Электронный
ресурс] :
учебное
пособие /
Червонная Л.В. -
Москва :
ГЭОТАР-Медиа,
2016.



https://www.clinicalkey.com/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S1040842818301859.pdf?locale=ru_RU&searchIndex=

Advanced stage
melanoma
therapies:
Detailing the
present and
exploring the
future / C.
Luther et al. //
Crit. Rev. Oncol.
Hematol. - 2019.
- Vol. 133. - P.
99-111.

Advanced stage melanoma therapies: Detailing the present and exploring the future



Chelsea Luther^a, Umang Swami^b, Jun Zhang^b, Mohammed Milhem^b, Yousef Zakharia^{b,*}

^a Department of Dermatology, Henry Ford Hospital, Detroit, MI, United States

^b Department of Internal Medicine, Division of Hematology, Oncology and Blood and Marrow Transplantation, University of Iowa Hospitals and Clinics, Iowa City, IA, United States

ARTICLE INFO

Keywords:

Metastatic melanoma
Immunotherapy
Targeted therapy
Combination therapy
CTLA-4
PD1
BRAF
Ipilimumab
Vemurafenib
Dabrafenib
Nivolumab
Pembrolizumab
MEDI4736
Talinogene
TVEC
Indoleamine 2,3-dioxygenase
Indoximod (D-1MT)
Epacadostat

ABSTRACT

Metastatic melanoma therapies have proliferated over the last ten years. Prior to this, decades passed with only very few drugs available to offer our patients, and even then, those few drugs had minimal survival benefits. Many treatment options emerged over the last ten years with diverse mechanisms of action. Further, combination regimens have demonstrated superiority over monotherapy, especially for targeted agents. Each therapeutic combination possesses different advantages and side effect profiles. In this review, we outline the United States Food and Drug Administration-approved melanoma treatment agents and therapies currently in clinical development, focusing on combination approaches.

https://www.clinicalkey.com/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S147020451830202X.pdf?locale=ru_RU&searchIndex=

Anti-PD-1
antibody
treatment for
melanoma / A.
Ribas, J.M.
Kirkwood, K.T.
Flaherty //
Lancet Oncol. -
2018. - Vol. 19,
№ 5. - P. e219.

Anti-PD-1 antibody treatment for melanoma

Beaver and colleagues¹ reported on the rate of radiographic response after documented disease progression by studying a pooled analysis of individual patient data provided to the US Food and Drug Administration in support of the approval of anti-programmed death receptor-1 (PD-1) therapies for patients with advanced melanoma. Defining this rate is of high importance when interpreting clinical trials of a combination of anti-PD-1 antibodies with another agent in the population of patients who did not respond to prior anti-PD-1 therapy. 95 (4%) of 2624 patients had an objective response beyond an initial progression defined by the Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST). Because the overall population of the study included patients who responded to therapy, the authors focused on the 500 patients who initially qualified as having disease progression, were continued on the same treatment after progression, and had follow-up imaging assessments. By doing this, the authors report a 19% (95 of 500) rate of response after initial progression with continuing anti-PD-1 therapy. Notably, the tumour regression plot of baseline

target lesions for those patients who were treated after initial progression included at least 49 patients who had more than 30% decrease in tumour size at the time that they were declared to have progressive disease by RECIST, most frequently because of the detection of a new tumour site.¹ These patients were already showing some evidence of response. We would argue that the more appropriate denominator to derive this rate of response beyond initial progression would include the 1361 patients who had initial progression, which would then result in a rate of 7% of response after progression. This is similar to the rate of delayed responses after initial progression that was analysed prospectively by Hodi and colleagues.² Of the 655 patients enrolled in the phase 1 trial³ of pembrolizumab for patients with melanoma, 327 were followed by imaging scans for 28 weeks. 24 (7%) of these 327 patients had a response after progression. Because there were 401 patients who did not initially respond to therapy in this same clinical trial, the result would be a 6% rate of delayed response among patients without an initial response. Therefore, we believe that single-arm trials in the patient population that progressed despite anti-PD-1 treatment should aim at ruling out a null hypothesis of 6–7% patients

achieving a late response by continued anti-PD-1 therapy, and that it would be ill-advised to design randomised trials with a control group in which patients would be kept on the anti-PD-1 therapy alone, hoping for the increased response rate initially suggested to be in the range of 19%.

AR reports personal fees from Merck, BMS, Novartis, Amgen, and Chugai, outside the submitted work. JMK reports personal fees from Merck, BMS, Novartis, Roche, Genentech, EMD Serono, and Array Biopharma, and grants from Prometheus and Merck, outside the submitted work. KTF reports personal fees from Merck, BMS, and Amgen, and grants and personal fees from Novartis, outside the submitted work.

*Antoni Ribas, John M Kirkwood,
Keith T Flaherty
aribas@mednet.ucla.edu

Department of Medicine, Jonsson Comprehensive Cancer Center at University of California Los Angeles, Los Angeles, CA 90095, USA (AR); Parker Institute for Cancer Immunotherapy Center, San Francisco, CA, USA (AR); Melanoma and Skin Cancer Program, Hillman UPMC Cancer Center, University of Pittsburgh, Pittsburgh, PA, USA (JMK); and Massachusetts General Hospital Cancer Center, Boston, MA, USA (KTF)

- 1 Beaver JA, Hazarika M, Mulkey F, et al. Patients with melanoma treated with an anti-PD-1 antibody beyond RECIST progression: a US Food and Drug Administration pooled analysis. *Lancet Oncol* 2018; **19**: 229–39.
- 2 Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, et al. Evaluation of immune-related response criteria and RECIST v1.1 in patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab. *J Clin Oncol* 2016; **34**: 1510–17.
- 3 Ribas A, Hamid O, Daud A, et al. Association of pembrolizumab with tumor response and survival among patients with advanced melanoma. *JAMA* 2016; **315**: 1600–09.

https://www.clinicalkey.com/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S0959804916325990.pdf?locale=ru_RU&searchIndex=

Dutch
Melanoma
Treatment
Registry: Quality
assurance in the
care of patients
with metastatic
melanoma in the
Netherlands / A.
Jochems et al. //
Eur. J. Cancer. -
2017. - Vol. 72. -
P. 156-165.

Dutch Melanoma Treatment Registry: Quality assurance
in the care of patients with metastatic melanoma in the
Netherlands



Anouk Jochems ^{a,1}, Maartje G. Schouwenburg ^{a,1}, Brenda Leeneman ^b,
Margreet G. Franken ^b, Alfons J.M. van den Eertwegh ^c,
John B.A.G. Haanen ^d, Hans Gelderblom ^a, Carin A. Uyl-de Groot ^b,
Maureen J.B. Aarts ^e, Franchette W.P.J. van den Berkmortel ^f,
Willeke A.M. Blokk ^g, Mathilde C. Cardous-Ubbink ^h,
Gerard Groenewegen ⁱ, Jan Willem B. de Groot ^j, Geke A.P. Hospers ^k,
Ellen Kapiteijn ^a, Rutger H. Koornstra ^l, Wim H. Kruit ^m,
Marieke W. Louwman ^h, Djura Piersma ⁿ, Rozemarijn S. van Rijn ^o,
Albert J. ten Tije ^p, Gerard Vreugdenhil ^q, Michel W.J.M. Wouters ^r,
Jacobus J.M. van der Hoeven ^{a,*}

^a Department of Medical Oncology, Leiden University Medical Centre, Albinusdreef 2, 2333 ZA, Leiden, The Netherlands

^b Institute for Medical Technology Assessment, Erasmus University, Burgemeester Oudlaan 50, 3062 PA, Rotterdam, The Netherlands

^c Department of Medical Oncology, VU University Medical Centre, De Boelelaan 1118, 1081 HZ, Amsterdam, The Netherlands

^d Department of Medical Oncology, Netherlands Cancer Institute – Antoni van Leeuwenhoek hospital, Plesmanlaan 121, 1066 CX, Amsterdam, The Netherlands

^e Department of Medical Oncology, Maastricht University Medical Centre, P. Debyelaan 25, 6229 HX, Maastricht, The Netherlands

^f Department of Internal Medicine, Zuyderland Medical Centre Heerlen-Sittard, Henri Dunantstraat 5, 6419 PC, Heerlen, The Netherlands

^g Department of Pathology, Radboud University Medical Centre, Geert Grootelein Zuid 10, 6525 GA, Nijmegen

https://www.clinicalkey.com/service/content/pdf/watermarked/1-s2.0-S1578219017302354.pdf?locale=ru_RU&searchIndex=

Novel
Immunologic
Approaches to
Melanoma
Treatment / I.
Escandell, J.M.
Martín, E. Jordá
// Actas
Dermosifiliogr. -
2017. - Vol. 108,
№ 8. - P. 708-
720.

REVIEW

Novel Immunologic Approaches to Melanoma Treatment[☆]

I. Escandell,* J.M. Martín, E. Jordá

Servicio de Dermatología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Universidad de Valencia, Valencia, Spain

Received 18 May 2016; accepted 31 January 2017

Available online 12 September 2017



KEYWORDS

Melanoma;
Clinical oncology;
Immunology;
Immunotherapy

PALABRAS CLAVE

Melanoma;
Oncología clínica;
Inmunología;
Inmunoterapia

Abstract Approaches to treating melanoma have changed radically since the introduction of immunotherapy, and survival figures are now higher than possible with earlier therapies. The immunomodulators currently available mainly block CTLA-4 (cytotoxic T lymphocyte-associated molecule-4) and PD-1 (programed cell death protein 1) translocated to the cell surface, where they inhibit the antitumor immune response. Treatments blocking these molecules are being more widely used. Research now seeks new molecular targets, the best combinations of available drugs, and biomarkers that can identify ideal candidates for each one
Published by Elsevier España, S.L.U.

Novedades en inmunología del melanoma

Resumen Desde la introducción de la inmunoterapia el tratamiento del melanoma ha sufrido una revolución, consiguiéndose cifras de supervivencia superiores a las que se alcanzaban con los tratamientos previos. Los fármacos inmunomoduladores disponibles actualmente van dirigidos principalmente frente a las moléculas de superficie CTLA-4 y PD-1, que ejercen un efecto inhibitorio sobre la respuesta inmune antitumoral. Se trata de un tratamiento en pleno proceso de expansión, y la investigación se dirige hacia el descubrimiento de nuevas moléculas, las combinaciones de los fármacos disponibles o la identificación de biomarcadores que permitan seleccionar a los pacientes idóneos para cada terapia.
Publicado por Elsevier España, S.L.U.