

ФГУ «НИИ онкологии  
им. Н.Н. Петрова  
Росмедтехнологий»  
Минздравсоцразвития РФ,  
Санкт-Петербург

## МЕЛАНОМА КОЖИ: НОВЫЕ ПОДХОДЫ

А.В. Новик

*Достижения молекулярной онкологии и иммунологии существенно расширили наши представления об особенностях биологии и клинического течения меланомы, повысили эффективность терапии этого коварного заболевания, однако породили множество новых вопросов, которые еще предстоит решить...*

Несмотря на достижения последних десятилетий, лечение меланомы кожи остается крайне трудной проблемой. С одной стороны, наружная локализация опухоли, возможность радикального лечения ранних стадий, высокая иммуногенность позволяют рассчитывать на успех в лечении. С другой – высокая частота рецидивов, непредсказуемость клинического течения заболевания и отсутствие эффективной системной терапии делают пессимистичными прогнозы при возникновении прогрессирования болезни. В данном обзоре мы попытались осветить основные подходы, разрабатываемые в области биологии, профилактики, диагностики и лечения этого заболевания.

### Молекулярные механизмы развития меланомы и связанная с ними терапия

Пожалуй, наиболее важные достижения в области понимания механизмов образования и развития меланомы были получены благодаря анализу механизмов сигнальной трансдукции, активированных в данной опухоли, и выявлению их нарушений. Многообразие возможных генетических и эпигенетических поломок, отражающих гетерогенность самой опухоли, позволило тем не менее сформировать несколько групп на основании преимущественного действия пути. Такое выделение является несколько условным, поскольку большинство этих сигнальных каскадов взаимосвязаны, а некоторые могут вызывать противоположные эффекты в зависимости от контекста. Схематическое представление этих сигнальных путей представлено на рисунке 1. Основные элементы сигнальных путей, связанные с активацией пролиферации в клетках меланомы, перечислены в таблице 1.

Мутации в рецепторе с-KIT являются наиболее частыми у больных меланомой тех участков кожи, которые подвержены хроническому ультрафиолетовому облучению. Наличие активирующих мутаций, с одной стороны, и целого ряда таргетных препаратов, их ингибирующих, с другой, привело к интенсивному изучению возможностей такой терапии при меланоме кожи. Данные литературы свидетельствуют, что применение таких ингибиторов без учета состояния с-KIT неэффективно [1]. Вместе с тем использование иматиниба у больных с мутацией данного гена оказалось эффективным у 5 из 5 больных меланомой, при этом у 3 был достигнут частичный регресс. Описаны также случаи частичного регресса меланомы кожи на фоне терапии сунитинибом и дазатинибом. Характер мутаций, вероятно, будет играть ключевую роль в назначении препаратов этой группы, поскольку наличие мутации с-KIT L576P исключает эффективность иматиниба, nilотиниба и сорафениба, но делает возможным получение объективного ответа на фоне терапии дазатинибом [1].

Мутации в генах NRAS и BRAF более часто встречаются при меланоме, возникающих на периодически подверженных УФ-излучению участках кожи. При этом считается, что связь данного феномена непосредственно с повреждениями, вызванными УФ-лучами, отсутствует. Как видно из таблицы, наиболее частым событием при меланоме является мутация в гене BRAF. Интересно отметить, что наиболее часто (до 80-90%) эта мутация представлена одним вариантом – V600L, т.е. заменой валина на лизин в положении 600. Это приводит к постоянной активации белка и, соответственно, к независимости клетки от пролиферативных сиг-

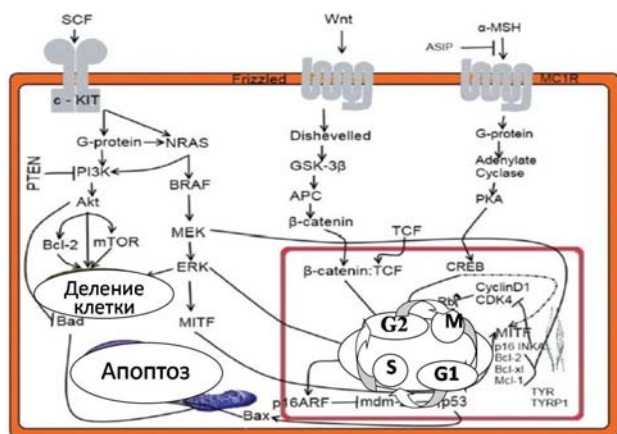


Рис.1. Сигнальные пути, активные в клетках меланомы (по [13]). Стрелками показаны активирующие влияния, поперечными линиями – тормозные.

налов извне. Эта мутация практически не встречается в других опухолях, однако, наблюдается в различных пигментных невусах [13,16]. Примечателен тот факт, что роль такой мутации в клетках невуса и меланомы противоположна. Если в доброкачественных образованиях выявление подобных генетических нарушений коррелирует с дифференцировкой и старением клетки, то при меланоме это, скорее, связано с неконтролируемой пролиферацией. Такое изменение реакции на одинаковую мутацию свидетельствует о необходимости наличия второго механизма, реализующего эти нарушения. Предположительно, таким механизмом может быть индукция генов p53 и p16CDKN2A, входящих в состав комплекса циклин-зависимых киназ, которые участвуют в контроле клеточного

цикла [16]. Генетическая или эпигеномная модуляция экспрессии этих генов может являться ключевой для меланомогенеза при наличии мутаций в каскаде RAS-RAF, что подтверждается высокой частотой этих мутаций, обнаруживаемой в клетках с мутированными генами NRAS и BRAF [5].

Относительно высокая частота мутаций NRAS и BRAF делают их удобными мишенями для разработки направленной терапии. В отношении первого белка имеются лишь предклинические данные о высокой активности его ингибиторов, таких как лонафармиб, в сочетании с цисплатином [13]. Изучение ингибиторов BRAF стимулировало образование целого класса новых перпаратов, интенсивно изучаемых в настоящее время. Первые попытки использования такого подхода были предприняты в отношении сорафениба – пан-RAF ингибитора – у больных меланомой кожи [6]. Однако он оказался неэффективен. По результатам исследований III фазы не было выявлено существенных различий в эффективности сочетанного использования препарата с карбоплатином и паклитакселом или дакарбазином. Бурный интерес к препаратам данной группы был вызван сообщениями о небывало высокой эффективности – 80-90% – первого из специфических ингибиторов BRAF V600L – PLX4032 [4]. Высокий уровень объективных ответов сохранялся и в исследованиях II фазы – 52,3%. Вместе с тем применение этого препарата вызывает ряд серьезных побочных эффектов, в том числе возникновение плоскоклеточного рака кожи (кератоакантом) более чем у 23% больных за 12 недель лечения. При этом длительность эффектов от данных ингибиторов невелика: медиана времени до прогрессирования составляет всего 7 месяцев, хотя у отдельных больных зарегистрированы длительные полные рег-

Таблица 1. Основные компоненты пролиферативных сигнальных путей, патологически активированных в клетках меланомы (по [1, 2, 13, 16])

Сигнальный путь	Ген	Частота и характер изменений	Функция
МАРК – митогин-активированные протеинкиназы	c-KIT	Активирующие мутации в 23%, чаще в меланомах слизистых, ладоней и подошв, на хронически облучаемой ультрафиолетовым облучением (УФ) коже.	Рецептор фактора роста стволовых клеток
	NRAS	Мутации в 10-26%, преимущественно на периодически облучаемой УФ коже	Передача пролиферативных сигналов от рецепторов факторов роста
	BRAF	Мутация в 60-80% меланом, преимущественно на периодически облучаемой УФ коже	
	MEK	Активируется в связи с мутациями в вышестоящих звеньях сигнальной цепи	Интеграция сигналов от различных факторов роста и активация пролиферации
PI3K/AKT Фосфоинозитол-3 киназный путь	PTEN	Инактивирующие мутации в 10-30% меланом	Антионкоген, торможение пролиферации, регуляция дифференцировки и поддержания популяции стволовых клеток
	AKT	Гиперэкспрессия или активация в 43-70% меланом	Регуляция пролиферации, выживания клетки, дифференцировки и изменений цитоскелета, резистентность к цитостатикам

рессы [6]. В настоящее время закончен набор в исследовании III фазы по сравнению дакарбазина и PLX4032, которое должно дать ответ на вопрос о клинической эффективности этого вида терапии. Ключевым фактором достижения длительного ответа на терапию оказалась дозозависимая способность ингибиторов BRAF индуцировать апоптоз опухолевых клеток путем индукции белка Bim.

Изучение особенностей действия RAF ингибиторов показало, что механизмы резистентности к данным препаратам могут быть обусловлены активацией MEK, активацией PI3K/AKT сигнального пути или избыточной активностью механизмов стресса эндоплазматического ретикулума, реализующихся через накопление антиапоптотического белка Mcl-1 [13]. Эти пути являются потенциальными мишенями для увеличения эффективности терапии, направленной на блокирование RAS-RAF сигнального пути. Одним из препаратов, исследуемых в данном направлении, является AZD6244 (селуметиниб). При монотерапии исследования II фазы не показали существенной активности препарата по сравнению с темозоломидом в отношении общей выживаемости и времени до прогрессирования за исключением подгруппы больных с BRAF или NRAS мутациями [3]. Основной токсичностью этого ингибитора была сыпь, схожая с сыпью при использовании ингибиторов EGFR. Высыпания на коже вызываются повышением апоптоза кератицитов на фоне лечения и связанной с этим лейкоцитарной инфильтрацией. Другой MEK ингибитор, GSK1120212, также оказался эффективнее у больных с мутацией BRAF. Частота объективных ответов при его применении составила 77%, медиана времени до прогрессирования 8,3 месяца. Возникновение плоскоклеточных раков кожи наблюдалось реже, чем при использовании PLX4032 [6].

Сигнальный путь PI3K/AKT активирован в 50-70% меланом. С одним из его компонентов, PTEN, связывают механизм опухоль-индуцирующего действия УФ-излучения [13]. Этот путь также является потенциальной мишенью для проведения противоопухолевой терапии. Однако особенности активных центров различных изоформ AKT не позволяют в настоящее время создать селективный ингибитор этого фермента. Ключевой точкой приложения в рамках этого сигнального каскада была выбрана mTOR. Результаты первых фаз клинических исследований свидетельствуют об умеренной активности этих препаратов в отношении меланомы как в монотерапии, так и в комбинации с другими таргетными препаратами [13].

Механизмы, вовлеченные в регуляцию клеточного цикла, также часто нарушаются при меланоме. Перечень наиболее частых событий представлен в таблице 2. Нарушения в механизмах контроля клеточного цикла являются обязательными для развития меланомы кожи и реализации патологических сигналов из MAPK-пути. Гены данной группы ассоциированы с риском развития меланомы, с одной стороны, и с наследственным компонентом меланомы, с другой. В настоящее время они не используются в качестве мишеней для таргетной терапии в клинических исследованиях.

Генетические исследования выявили изменения еще в целом ряде систем, важных для функционирования клетки. Это прежде всего системы контроля апоптоза, представленные семейством генов BCL-2 и p53, системы клеточного старения (теломераза, MYC), контроля ангиогенеза (PTN), инвазии и метастазирования (NEDD, SLUG, KISS/DRIP130), механизмы синтеза меланина (MC1R, тирозиназа, TYRP1, ASSIR). Часть из этих генов и их продуктов используется в качестве мишеней для противоопухолевой терапии.

Таблица 2.

Основные компоненты систем контроля клеточного цикла и их нарушения в клетках меланомы (по [1, 2, 13, 16])

Сигнальный путь	Ген	Частота и характер изменений	Функция
Система циклин-зависимых киназ	CDKN2A	Мутации, делеции или гиперметилирование промотора в большинстве линий меланом и до 50% первичных опухолей. Генные полиморфизмы имеют значение в скорости развития опухолей	Регуляция активности p53 и белка ретинобластомы через белки p16 <sup>INK4A</sup> и p14 <sup>ARF</sup>
	CDK4	Мутации, в том числе наследственные, от 2-8% (спорадические мутации) до 35,5% (наследственные мутации) случаев. Частота увеличивается при увеличении числа заболевших, при наличии множественных меланом и начале заболевания до 50 лет	Контроль перехода из G1 в S-фазу клеточного цикла
	CCND1	Амплификация или гиперэкспрессия, часто ассоциированная с мутациями генов BRAF и NRAS	Регуляторная субъединица голофермента, фосфорилирующего и инактивирующего белок ретинобластомы. Участвует в регуляции роста, дифференцировки и метаболизма клетки
Wnt	β-катенин	Нарушения в функционировании белка при меланоме приводят к подавлению функции p16 <sup>INK4A</sup>	Межклеточные контакты, коактиватор транскрипции

Кроме вышеуказанных систем передачи сигнала, следует отметить еще 2 большие системы контроля внутриклеточных процессов, роста и дифференцировки клеток и формирования тканей. Первая – это комплекс регуляторных микроРНК, которых на сегодняшний день известно более 650 и которые участвуют в регуляции активности не менее 30% генов [15]. Вторая система представлена ретровирусами человека, обнаруженными в большом количестве при секвенировании генома. По данным В. Krone и J.M. Grange [12], они занимают до 8% генома и представлены более чем 40 000 локусов хромосом. Считается, что различные системы данных последовательностей принимают непосредственное участие в онтогенезе человека. Во взрослом состоянии реактивация таких последовательностей, с одной стороны, может приводить к включению эмбриональных программ пролиферации и развитию опухолей, а с другой – к появлению соответствующих белков на поверхности опухолевой клетки. Являясь слабыми антигенами, они тем не менее позволяют иммунной системе контролировать процесс и уничтожать аномально функционирующие клетки. Для этого необходима перекрестная реакция с похожими антигенами микроорганизмов. Авторы предполагают существование «гигиенической теории» увеличения заболеваемости меланомой, связанного с уменьшением контактов человека с микроорганизмами. Интересными представляются данные о снижении риска заболеваемости меланомой после вакцинации против оспы и туберкулеза до 0.60 (95% доверительный интервал (ДИ) 0.36–0.99) и 0.40 (ДИ 0.18–0.85) соответственно [12]. Возможно, с этими же антигенами было отчасти связано действие токсина Colley, положившего начало современной биотерапии рака.

### **Стволовые клетки и межклеточные взаимодействия в развитии меланомы и её терапии**

Гетерогенность популяции опухолевых клеток при меланоме является одной из причин низкой чувствительности этой опухоли к противоопухолевой лекарственной терапии. Объяснение этому находится в концепции стволовой опухолевой клетки. С одной стороны, стволовая клетка обладает способностью к саморегуляции и поддержанию пула подобных клеток; с другой – возможностью продуцировать клоны более дифференцированных клеток. Стволовые опухолевые клетки, составляющие по разным данным от 1 до 25% популяции клеток меланомы [8], отличаются от прочих большей резистентностью к цитостатическим воздействиям и меньшей зависимостью от сигналов микроокружения. Именно эти клетки, как предполагают, ответственны за гетерогенность популяций клеток меланомы. Трудность их идентификации и описания состоит в том, что на сегодняшний день существует несколько маркеров, ассоциированных со стволовыми клетками меланомы. К ним могут быть отнесены ABCG5 – белок-транспортёр, участвующий в формировании множественной лекарственной устойчи-

вости, CD271 – рецептор фактора роста нервов, являющийся также маркером ряда мезенхимальных стволовых клеток, CD34 – маркер гемопоэтических стволовых клеток, CXCR6 – хемокиновый рецептор и CD133 – поверхностный гликопротеин, обнаруживаемый на стволовых клетках меланоцитов и подавляющий дифференцировку этих клеток [8, 13, 19]. Все эти маркеры в экспериментальных исследованиях характеризовали популяции клеток, способных к образованию метастазов в большей степени, чем клетки, негативные по данному маркеру. Большинство позитивных по таким маркерам клеток обладали способностью продуцировать различные клоны клеток. Различия при этом достигали нескольких раз (от 2 до 7), а в некоторых случаях (например CXCR6+ клетки) лишь эта популяция клеток была способна давать метастазы, причем метастазы могли образовываться даже из одной клетки. Однако, строгая иерархическая модель, включающая в себя плюрипотентные и унипотентные стволовые клетки и разработанная на примере организации гемопоэза, не может быть подтверждена при меланоме. Этому препятствуют несколько феноменов [8]. Во-первых, это возможность клеток меланомы входить в состояние покоя, при котором пролиферативная активность отсутствует и при этом резко усиливается метастатический потенциал. Во-вторых, – способность к приобретению более дифференцированными клетками меланомы свойств стволовых опухолевых клеток – переключение фенотипов, что свидетельствует не о приобретении мутаций, а о временной эпигеномной регуляции активности гена. Одним из ключевых регуляторов данного феномена является белок MITE, уровень экспрессии которого определяет пролиферативный или метастатический фенотип опухолевой клетки и входит в сигнальный каскад RAS-RAF, о котором уже много говорилось выше. Предполагается, что данный феномен во многом может определяться элементами опухолевого микроокружения. Принципиальная возможность использования воздействия микроокружения опухолевых клеток была показана в опытах с трансплантацией клеток меланомы в невральную трубку куриного эмбриона, в которых пересаженные клетки теряли метастатический фенотип [11]. В любом случае эти данные свидетельствуют о динамическом равновесии различных по свойствам популяций опухолевых клеток, крайне чувствительных к изменениям окружающей обстановки, что требует учета данных параметров при разработке противоопухолевой терапии.

При рассмотрении роли сигналов микроокружения нельзя не отметить значения системы хемокинов и их рецепторов, которые широко секретируются клетками меланомы и экспрессируются на них [17]. Изучение данной системы позволило выделить отдельные хемокины, ответственные за метастазирование в определенные органы. Выше уже упоминалось о роли рецепторов хемокинов в качестве маркеров стволовой опухолевой клетки. Уникальность профиля их экспрессии и разнообразие функций позволяют использовать данные молекулы в

качестве маркеров прогноза и средств для противоопухолевой терапии. В настоящее время ведутся доклинические исследования, направленные на разностороннюю активацию или подавление функций отдельных представителей этой сигнальной системы с целью усиления противоопухолевого иммунного ответа и подавления пролиферации опухолевых клеток и метастазирования [17].

Принципиальная возможность достижения противоопухолевого эффекта путем вмешательства в процесс межклеточных взаимодействий с участием иммунокомпетентных клеток была показана при разработке нового класса препаратов – антител к СТЛ44 антигену. Сегодня создано два таких препарата – тремилумаб и ипилимумаб. Механизм их действия заключается в блокировании рецептора СТЛ44, расположенного на эффекторных Т-лимфоцитах, активация которого при взаимодействии с CD80/CD86 приводит к остановке иммунного ответа. В 2010 году было завершено 2 исследования III фазы. В одном сравнивалась терапия дакарбазином или темозоломидом с лечением тремилумабом в качестве 1 линии терапии, в другом – лечение ипилимумабом в виде монотерапии или в сочетании с пептидной вакциной с белком gp100 по сравнению с монотерапией вышеуказанной вакциной во второй линии лекарственного лечения. Первое исследование не показало существенных различий в выживаемости больных или эффективности терапии, однако при проведении подгруппового анализа было выявлено статистически значимое увеличение показателей общей выживаемости у больных с нормальным уровнем С-реактивного белка [10]. В отношении второго препарата было показано, что его применение во второй линии терапии статистически значимо снижает риск смерти (0,66 для монотерапии, 0,68 для сочетания с вакциной,  $p < 0,001$ ). Это исследование впервые показало возможность улучшить общую выживаемость больных на фоне лечения при диссеминированной меланоме. Однако использование препаратов не обошлось без побочных явлений, которые были представлены преимущественно колитами и сыпями, связанными с активацией аутоиммунных процессов и нередко имевших большую интенсивность. Другое наблюдение, подтвержденное при проведении клинических испытаний вышеуказанных препаратов – это неадекватность системы RECIST при начальных оценках противоопухолевого действия иммунотерапии. У некоторых больных (до 25%), прогрессирующих после 2 месяцев лечения и продолжавших впоследствии лечение препаратом, наблюдалось развитие длительных частичных регрессов заболевания [1].

Другой подход, активно изучаемый в рамках клеточной терапии меланомы кожи, – использование экстракорпоральной иммунотерапии [7]. Метод заключается в получении и последующей *ex vivo* экспансии поликлональных опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов, отдельных клонов опухоль-специфических Т-клеток или модификации Т-клеток с помощью трансфекции химерным антигенным рецептором (CAR – Т лимфоциты). В последующем модифицированные клетки переливают-

ся больному на фоне обратимой миелосупрессии с последующей стимуляцией их роста с помощью низких или высоких доз интерлейкина-2. Эффективность такого подхода колеблется в широких пределах (19-72% при использовании различных протоколов культивирования и отбора Т-клеток) [7]. Применение данного метода терапии является перспективным, однако в настоящее время ограничено только высокоспециализированными онкологическими центрами. То же можно сказать о целом ряде аллогенных и аутологичных вакцин, возможность применения которых в настоящее время остается предметом клинических исследований.

Использование цитокинов в терапии меланомы имеет более чем 20-летнюю историю. Вместе с тем целесообразность адьювантной терапии с использованием интерферона- $\alpha$  оставалась предметом сомнений. По результатам метаанализа рандомизированных исследований, включившего данные о лечении 8122 больных, применение адьювантной терапии с помощью интерферона- $\alpha$  снижало риск прогрессирования заболевания (ОР 0,82, 95% ДИ = 0,77-0,87;  $p < 0,001$ ) и улучшало общую выживаемость больных (ОР = 0,89, 95% ДИ = 0,83-0,96;  $p = 0,002$ ) [14]. Вместе с тем ряд авторов считают обоснованным лишь применение высоких доз данного цитокина, поскольку именно этот режим показал наиболее выраженное улучшение выживаемости больных, а сравнение его с использованием низких доз препарата не проводилось [1]. В отношении продолжительности терапии интерфероном- $\alpha$  было показано, что длительное назначение (25 мес против 13 мес) оказалось более эффективным у больных высокого риска II-III стадии в отношении как времени до прогрессирования, так и общей выживаемости [1]. Другим цитокином, проходящим III фазу клинических исследований в адьювантном режиме в сочетании с вакцинотерапией, является гранулоцитарно-макрофаг колониестимулирующий фактор.

### Биологическое значение прогностических факторов

Достижения в изучении механизмов развития меланомы позволили по-новому взглянуть на роль давно известных факторов прогноза при меланоме. Выявление таких корреляций позволяет считать вышеуказанные признаки маркерами различных биологических процессов, протекающих в опухоли и её окружении. Краткая характеристика таких связей представлена в таблице 3.

### Диагностика

Роль точного стадирования при выборе лечебной тактики у больных меланомой не может быть переоценена. В этом свете до сих пор оставалась неясной роль ПЭТ. Метаанализ, проведенный F. Jimenez-Requena с соавт. [9], показал, что данный метод обладает низкой диагностической ценностью при оценке местнораспространенного процесса, но адекватно отражает наличие отдаленных метастазов и их динамику, где чувствительность и специфичность составляют 83% и 85%, соответственно.

Таблица 3.  
Взаимосвязь биологии меланомы и прогностических факторов (по [18])

Прогностический фактор	Связанные клетки, гены, белки	Биологическая роль
Толщина опухоли	кадгерин	Потеря экспрессии связана с формированием метастатического фенотипа
	ALCAM (CD166), uPA/uPAR	Активация матричных металлопротеиназ, инвазия и метастазирование
	Фибробласты, эпителиальные клетки	Секреция цитокинов, хемокинов, факторов роста
Изявление первичной опухоли	CCN3, остеопонтин	Адгезия, хемотаксис, инвазия, метастазирование, гомеостаз эпидермиса
	Неизвестные факторы макроорганизма	Суррогат факторов, влияющих на течение меланомы
Митотическая активность	Гены репарации ДНК	Восстановление повреждений ДНК
	ROF, секьюрин	Репликация ДНК, разделение хромосом
Лимфоцитарная инфильтрация	Опухоль-инфильтрирующие лимфоциты	Противоопухолевый иммунный ответ
Пол	Раково-тестикулярные антигены	Мишени для иммунного ответа
	Неизвестные гены-онкосупрессоры	Подавление метастазирования

На основании результатов исследований таргетных препаратов, прежде всего иматиниба, была проведена оценка роли ПЭТ при использовании ингибиторов BRAF. Метаболический ответ (более чем 20% снижение накопления радиофармпрепарата в очаге) наблюдался у всех больных, но плохо коррелировал с результатами терапии (ответ по системе RECIST) [6]. Предполагается, что данный метод может оказаться полезным при оценке эффективности таргетных препаратов у больных меланомой кожи.

## Заключение

Достижения в области молекулярной онкологии и иммунологии позволили впервые за многие десятилетия разработать методы лечения меланомы, обладающие высокой клинической эффективностью, и расши-

рить горизонты наших познаний о течении этого коварного заболевания. Новые знания принесли с собой и новые вопросы, которые еще только предстоит решить. Продолжается поиск путей воздействия на ангиогенез, изучение различных препаратов, зарегистрированных как противомикробные или противопаразитарные средства, в качестве противоопухолевого лечения, разработка новых ингибиторов тирозинкиназ. Изучаются механизмы метастазирования и пути воздействия на них (например, ингибирование матричных металлопротеиназ), роль различных белков (хемокинов, хитиназ) во взаимодействии между клетками меланомы и стромы. Очевидные успехи в лечении и понимании биологии меланомы позволяют рассчитывать на существенное повышение эффективности лечения таких больных.

## Список литературы

1. *Algazi AP, Soon C.W., Daud AI.* Treatment of cutaneous melanoma: current approaches and future prospects // *Cancer Manag. Res.* – 2010. – Vol.2 – P.197-211.
2. *Bloethner S, Scherer D, Drechsel M. et al.* Malignant melanoma—a genetic overview // *Actas Dermosifiliogr.* – 2009. – Vol.100, Suppl.1. – P.38-51.
3. *Dummer R, Robert C, Chapman PB. et al.* AZD6244 (ARRY-142886) vs temozolomide (TMZ) in patients (pts) with advanced melanoma: An open-label, randomized, multicenter, phase II study // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol.26. – May 20 Suppl. abstr. – P.9033.
4. *Flaberty K, Puzanov I, Sosman J. et al.* Phase I study of PLX4032: Proof of concept for V600E BRAF mutation as a therapeutic target in human cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2009. – Vol.27. – 15s-abstr. – P.900.
5. *Gast A, Scherer D, Chen B. et al.* Somatic alterations in the melanoma genome: a high-resolution array-based comparative genomic hybridization study // *Genes Chromosomes. Cancer.* – 2010. – Vol.49. – №8. – P.733-745.
6. *Hersey P, Smalley K.S., Weeraratna A. et al.* Meeting report from the 7th International Melanoma Congress, Sydney, November, 2010 // *Pigment Cell Melanoma Res.* – 2011. – Vol.24. – №1. – P.e1-e15.

7. *Hershkovitz L., Schachter J., Treves A.J. et al.* Focus on adoptive T cell transfer trials in Melanoma // *Clin.Dev.Immunol.* – 2010. – Vol.2010. – Article ID. – P.260-267
8. *Hoek K.S., Goding C.R.* Cancer stem cells versus phenotype-switching in melanoma // *Pigment Cell Melanoma Res.* – 2010. – Vol.23. – №6. – P.746-759.
9. *Jimenez-Requena F., Delgado-Bolton R.C., Fernandez-Perez C. et al.* Meta-analysis of the performance of (18)F-FDG PET in cutaneous melanoma // *Europ. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2010. – Vol.37. – №2. – P.284-300.
10. *Kaehler K.C., Piel S., Livingstone E. et al.* Update on immunologic therapy with anti-CTLA-4 antibodies in melanoma: identification of clinical and biological response patterns, immune-related adverse events, and their management // *Semin.Oncol.* – 2010. – Vol.37. – №5. – P.485-498.
11. *Kasemeier-Kulesa J.C., Teddy J.M., Postovit L.M. et al.* Reprogramming multipotent tumor cells with the embryonic neural crest microenvironment // *Dev. Dyn.* – 2008. – Vol.237. – №10. – P.2657-2666.
12. *Krone B., Grange J.M.* Melanoma, Darwinian medicine and the inner world // *J.Cancer Res.Clin.Oncol.* – 2010. – Vol.136. – №12. – P.1787-1794.
13. *Kyrgidis A., Tzellos T.G., Triaridis S.* Melanoma: Stem cells, sun exposure and hallmarks for carcinogenesis, molecular concepts and future clinical implications // *J.Carcinog.* – 2010. – Vol.9. – №3. – P.1-15.
14. *Mocellin S., Pasquali S., Rossi C.R. et al.* Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis // *J.Natl.Cancer Inst.* – 2010. – Vol.102. – №7. – P.493-501.
15. *Mueller D.W., Bosserhoff A.K.* Role of miRNAs in the progression of malignant melanoma // *Brit.J.Cancer.* – 2009. – Vol.101. – №4. – P.551-556.
16. *Palmieri G., Capone M., Ascierto M.L. et al.* Main roads to melanoma // *J. Transl. Med.* – 2009. – Vol.7. – №86. – P.16.
17. *Richmond A., Yang J., Su Y.* The good and the bad of chemokines/chemokine receptors in melanoma // *Pigment Cell Melanoma Res.* – 2009. – Vol.22. – №2. – P.175-186.
18. *Spatz A., Stock N., Batist G. et al.* The biology of melanoma prognostic factors // *Discov. Med.* – 2010. – Vol.10. – №50. – P.87-93.
19. *Taghizadeh R., Nob M., Hub Y.H. et al.* CXCR6, a newly defined biomarker of tissue-specific stem cell asymmetric self-renewal, identifies more aggressive human melanoma cancer stem cells // *PLoS.One.* – 2010. – Vol.5. – №12. – e15183.