

ФГБУ
«РОНЦ им. Н.Н.Блохина»
РАМН, Москва

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА ЛЕКАРСТВЕННОЕ ЛЕЧЕНИЕ ДИССЕМИНИРОВАННОЙ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

Г.Ю.Харкевич, Л.В. Демидов

... Сегодня мы наблюдаем кардинальные изменения, происходящие в лечении метастатической меланомы, когда на смену традиционным неспецифическим, случайно подобранным попыткам воздействия на опухоль и/или иммунную систему приходят новые эффективные молекулярно-нацеленные лечебные подходы, позволяющие индивидуализировать терапию...

Введение

Несмотря на небольшой удельный вес меланомы кожи (МК) в структуре онкологической заболеваемости в нашей стране (1,3% и 1,8% для мужчин и женщин соответственно) интерес онкологов к этой опухоли растет вместе с ростом заболеваемости и смертности. Согласно данным официальной статистики с 1990 по 2008 годы в России заболеваемость МК увеличилась на 59% для мужчин и на 64% для женщин [1]. По темпам прироста смертности за 10 последних лет (1999-2008 гг.) по сравнению с другими злокачественными опухолями МК вышла на 1 место у мужчин (42%) и на 2 место у женщин (18%)!

Одной из основных причин столь значительного роста смертности от МК в нашей стране является не только увеличение числа заболевших, но и отсутствие ранней диагностики этого заболевания. Опыт стран с высоким уровнем заболеваемости свидетельствует, что внедрение системы ранней диагностики позволяет повысить 5-летнюю выживаемость при МК до 90%. В то же время, прогноз при метастатической форме меланомы кожи до последнего времени оставался крайне неблагоприятным. Среди всех злокачественных новообразований человека метастатическая меланома справедливо считается одной из опухолей, наиболее устойчивых к стандартным методам лечения (химиотерапии, иммунотерапии и лучевой терапии).

Традиционная терапия

Согласно результатам одного из последних мета-анализов, включивших данные о 2100 больных метастатической меланомой, получавших лечение в рамках 42 исследований II фазы в 1975-2005 гг., медиана общей выживаемости составила 6,2 мес., а медиана выживаемости без прогрессирования – лишь 1,7 мес. [2]. Этот же анализ показал, что 1 год переживают не более 25% пациентов, причем 6-месячная выживаемость без прогрессирования зарегистрирована только у 15% больных.

Результаты исследования 18032, проведенного Европейской организацией по изучению и лечению рака (EORTC) среди 859 больных метастатической меланомой, могут рассматриваться в качестве современных референсных значений показателей общей выживаемости (ОВ) и выживаемости без прогрессирования (ВБП) [3]. В этом исследовании сравнивалась эффективность интенсифицированного режима темозоломида и стандартного режима дакарбазина. Медиана ОВ и ВБП пациентов, не имевших метастатического поражения головного мозга и уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ) которых не превышал 2-х норм, составила 9,1 мес. и 2,3 мес. в группе темозоломида и 9,4 мес. и 2,2 мес. в группе дакарбазина. Полученные данные не подтвердили преимуществ нового режима темозоломида.

Несмотря на довольно скромные результаты лечения химиотерапия с использованием дакарбазина до последнего времени оставалась по сути дела единственным общепринятым стандартом терапии диссеминированной меланомы, с которым сравнивались практически все остальные химиопрепараты и новые лечебные подходы [4]. За последние 40 лет проведено большое количество исследований по комбинации дакарбазина с другими химио- и иммунопрепаратами (преимущественно интерфероном α и интерлейкином 2). К сожалению, несмотря

на увеличение частоты объективных ответов (с 7-10% до 40-50%), эти попытки не привели к увеличению общей выживаемости больных меланомой по данным рандомизированных исследований [5, 6].

В 2007 году были опубликованы результаты мета-анализа 18 исследований, в которых проводилось сравнение эффективности химиотерапии и биохимиотерапии у 2621 пациента с метастатической меланомой [7]. Полученные данные подтвердили ранее сделанный вывод о том, что хотя проведение биохимиотерапии позволяет добиться более высокой частоты объективного ответа, это не сопровождается статистически значимым приростом общей выживаемости больных. Учитывая значительно более высокую токсичность биохимиотерапии, этот вид лечения не рекомендован авторами для стандартного применения и должен использоваться в рамках клинических исследований.

Приоритетное значение клинических исследований при диссеминированной меланоме подтверждается современными международными рекомендациями, издаваемыми National Comprehensive Cancer Network (NCCN) в США и European Society for Medical Oncology (ESMO) в Европе [8, 9]. Использование других лечебных опций допускается с оговоркой, что как химиотерапия, так и биотерапия являются паллиативными методами лечения, поскольку не улучшают общую выживаемость пациентов (табл.1).

Что же делать практическому онкологу, занимающемуся лечением этой чрезвычайно сложной патологии в нашей стране, где отсутствуют национальные стандарты лечения, участие в международных клинических исследованиях недоступно большинству больных, а проведение локальных исследований затруднено из-за несовершенства системы финансирования учреждений здравоохранения и ограниченного числа пациентов в общей онкологической сети?

Одним из возможных путей оптимизации помощи как пациентам, так и практическим онкологам является создание в регионах на базе крупных онкологических учреждений специализированных центров, оказывающих как лечебно-диагностическую помощь, так и консультативную помощь пациентам с меланомой. Такой подход используется во многих странах, где после постановки

диагноза дальнейшее лечение больных меланомой проводится в специализированных центрах. Это позволяет более рационально и качественно решать вопросы диагностики и лечения заболевания. В нашей стране такие центры тоже существуют, однако количество их для такой страны, как Россия, явно недостаточно. Опыт этих центров, адаптированный к российской действительности, может быть использован и практическими онкологами в других регионах страны.

В условиях отсутствия четких нормативных документов и единых национальных стандартов лечения метастатической меланомы в нашей стране важную роль могут играть рекомендации профессиональных сообществ, таких как Российское общество онкологов-химиотерапевтов и Российский экспертный совет по меланоме.

В отделении биотерапии опухолей РОНЦ им. Н.Н. Блохина накоплен значительный опыт лечения пациентов с диссеминированной меланомой кожи, полученный при участии в международных программах и проведении собственных исследований. Основным направлением научной деятельности отделения является поиск оптимальных терапевтических режимов лечения метастатической меланомы, которые бы обладали хорошей переносимостью, приемлемой эффективностью и могли использоваться не только в научно-исследовательских центрах, но и в практике районного онколога.

Одним из примеров таких исследований является изучение эффективности биохимиотерапии на основе препаратов отечественного производства: Аранозы (химиопрепарата из группы нитрозопроизводных, разработанного в РОНЦ РАМН), Ронколейкина (рекомбинантной формы интерлейкина-2) и Реаферона (рекомбинантной формы интерферона α) [10]. В рамках проспективного рандомизированного исследования изучена эффективность 3-х режимов биохимиотерапии у 117 больных метастатической меланомой кожи. Первая группа больных получала комбинацию Аранозы (1000 мг в/в в 1-3 дни) и Ронколейкина (2 мг в/в 3 раза в неделю на 2-3 неделе лечения); у второй группы использовалась комбинация Аранозы в той же дозе и Реаферона (5 млн МЕ 3 раза в неделю на 2-3 неделе лечения); третья группа – комбинация трех препаратов в тех же дозах. Интервал между курсами составлял 3-4 недели. Лечение проводилось в ка-

Таблица 1.

Международные рекомендации по лечению диссеминированной меланомы кожи (2010)

NCCN	EORTC
Участие пациентов в клинических исследованиях	
Дакарбазин Темозоломид Лекарственные комбинации на основе дакарбазина/темозоломида +/- интерлейкин-2 и интерферон альфа Паклитаксел +/- цисплатин или карбоплатин	Дакарбазин Темизоломид Паклитаксел Фотемустин Интерферон Интерлейкин-2
Высокие дозы интерлейкина-2	

Таблица 2.

Эффективность биохимиотерапии на основе Аранозы, Реаферона и Ронколейкина

Лечебная группа	Число больных	Эффективность				
		Полные ответы	Частичные ответы	Объективный ответ	Стабилизация заболевания	Прогрессирование заболевания
Араноза Ронколейкин	34	-	6 (17,6%)	6 (17,6%)	7 (20,6%)	21 (61,8%)
Араноза Реаферон	44	2 (4,5%)	9 (20,5%)	11 (25%)	12 (27,3%)	21 (47,7%)
Араноза Ронколейкин Реаферон	33	1 (3,0%)	9 (27,3%)	10 30,3%	5 (15,2%)	18 (54,5%)

честве первой или второй линии. Эффективность терапии приведена в табл.2. Как видно из представленных данных, эффективность комбинаций «Араноза + Реаферон» и «Араноза+Ронколейкин+Реаферон» по частоте объективных ответов имеет преимущество по сравнению с комбинацией «Араноза+Ронколейкин», которая, в свою очередь, практически не отличается от эффективности Аранозы в монорежиме. Различия же между 2 и 3 группами статистически не значимы. По частоте достижения контроля над болезнью более чем у половины пациентов (52,3%) наиболее предпочтительной выглядит комбинация Аранозы и Реаферона. Явным преимуществом этой комбинации является возможность ее выполнения в амбулаторных условиях, а также хорошая переносимость. Следует отметить, что изученные режимы показали свою эффективность не только в первой, но и во второй линии терапии.

Нами также была проанализирована эффективность комбинации фотемустина и карбоплатина при диссеминированной меланоме [11]. В исследование было включено 37 больных. При анализе результатов оказалось, что ни по частоте объективных ответов, ни по медиане выживаемости без прогрессирования комбинация 2-х препаратов не обладает преимуществом над монотерапией фотемустинем. Учитывая также более выраженную токсичность (преимущественно гематологическую), мы не рекомендуем использовать комбинированную химиотерапию этими препаратами в рутинной практике.

В настоящее время проводится анализ эффективности и других режимов, изучавшихся в отделении. Их результаты будут представлены на конференции.

Таким образом, анализ имеющихся данных свидетельствует, что доступные нам сегодня традиционные методы лечения метастатической меланомы (химиотерапия, биотерапия и их комбинации) действительно являются паллиативными в том смысле, что не только не излечивают заболевание, но и не способны заметно продлить жизнь пациентов. Результаты крупных рандомизированных исследований не подтвердили статистически значимых преимуществ других химиопрепаратов или комбинированных режимов над дакарбазином, который продолжает ос-

таваться стандартом лечения несмотря на низкую эффективность. Пациенты с солитарными метастазами и хорошим соматическим статусом при отсутствии факторов неблагоприятного прогноза (высокий уровень ЛДГ, короткий интервал между первичным лечением и появлением отдаленных метастазов) могут рассматриваться в качестве кандидатов для проведения хирургического лечения. В общей практике при выборе схемы терапии в первую очередь следует учитывать ее безопасность, доступность и потенциальное негативное влияние на качество жизни пациента. В большинстве случаев в первой линии лечения предпочтение следует отдавать монорежимам. При отсутствии эффекта монотерапии и назначении комбинированных режимов лечения необходимо тщательно взвешивать риски, связанные с развитием осложнений, и возможную терапевтическую пользу у каждого конкретного больного. Маловероятно, что у пациентов с низким соматическим статусом, распространенным характером болезни, высоким уровнем ЛДГ использование комбинированного режима представляется оправданным. Отдельную категорию представляют пациенты, имеющие метастатическое поражение головного мозга. Определение тактики лечения таких больных должно проводиться индивидуально с консилиумом специалистов на основе мультидисциплинарного подхода.

Неблагоприятная ситуация, сложившаяся в лечении метастатической меланомы, значительно изменилась лишь в последние несколько лет, когда наши представления о генетической гетерогенности заболевания значительно расширились и акцент в исследованиях сместился на использование молекулярно-направленных (таргетных) препаратов [12]. Несмотря на то, что первый опыт использования таргетного препарата - мультикиназного ингибитора сорафениба – не оправдал ожиданий, дальнейшие исследования в этой области впервые за последние 30 лет подтвердили результатами рандомизированных исследований принципиальную возможность увеличения продолжительности жизни пациентов с метастатической меланомой. Речь идет о двух новых препаратах: ипилимумабе и вемурафенибе.

Иммунотерапия, направленная на преодоление толерантности иммунной системы

Ипилимумаб является первым представителем нового класса препаратов - ингибиторов антигена 4 цитотоксических Т-лимфоцитов (cytotoxic lymphocyte antigen-4, CTLA4).

В настоящее время сигнальные пути, тормозящие противоопухолевый иммунный ответ, хорошо изучены. CTLA4 отводится роль ключевого компонента системы торможения иммунного ответа, эволюционно развившейся для контроля гомеостаза [13]. В то же время, экспрессия этого антигена на поверхности Т-лимфоцитов и его связь с соответствующей мишенью на поверхности антиген-презентирующих клеток тормозит активацию Т-лимфоцитов и подавляет Т-клеточный иммунный ответ. Ипилимумаб, представляющий собой полностью гуманизированное моноклональное антитело, обладает способностью конкурентно связываться с CTLA4 и блокировать его негативный эффект [14]. Это, в свою очередь, приводит к стимуляции противоопухолевой активности Т-лимфоцитов. Таким образом, уникальная особенность препарата состоит в том, что он воздействует не на опухоль, а на иммунную систему пациента, возвращая ей способность контроля над опухолью.

Результатом многочисленных исследований 1-2 фазы явились данные, свидетельствующие о том, что ипилимумаб у 20-30% больных диссеминированной меланомой вызывает длительные объективные ответы и стабилизации. 2-летняя выживаемость пациентов, получавших ипилимумаб в первой и во второй линии, составила более 50% и более 30% соответственно [15, 16].

Преимущество препарата над стандартной терапией при метастатической меланоме подтверждено двумя крупными рандомизированными плацебо-контролируемыми исследованиями 3 фазы. В 2010 году были опубликованы данные протокола, изучавшего эффективность ипилимумаба по сравнению с противоопухолевой вакциной gp100 у пациентов с меланомой нерезектабельной III или IV стадий, ранее получавших системное лечение [17]. Эти результаты вызвали огромный резонанс в онкологическом сообществе, так как впервые продемонстрировали увеличение общей выживаемости по сравнению с группой сравнения. В качестве контроля была выбрана вакцина gp100, ранее показавшая определенную эффективность при метастатической меланоме. В исследование включено 676 больных, рандомизация которых проводилась по 3 группам в соотношении 3:1:1. В первой группе (403 больных) пациенты получали ипилимумаб в дозе 3 мг/кг в комбинации с вакциной gp100, во второй группе (137 больных) – ипилимумаб в монорежиме, в 3 контрольной группе (136 больных) использовалась только вакцина. Полученные результаты показали, что ипилимумаб достоверно увеличивал общую выживаемость по сравнению с вакциной. Медиана общей выживаемости составила 10,1 мес. в группе ипилимумаба и лишь 6,4 мес. в группе вакцины (относитель-

ный риск смерти HR 0,66, P=0.003). Добавление вакцины к ипилимумабу не привело к увеличению его эффективности – медиана ОВ в комбинированной группе не отличалась от этого показателя в группе ипилимумаба (10,0 мес. vs 10,1 мес., HR 1,04, P=0,76). Следует отметить тот факт, что среди включенных в исследование пациентов 12% имели метастатическое поражение головного мозга, а 37,6% - повышенный уровень ЛДГ.

Результаты другого исследования 3 фазы были представлены в 2011 году [18]. В этом исследовании проводилась сравнительная оценка эффективности комбинации «дакарбазин/ ипилимумаб» и комбинации «дакарбазин/плацебо» у пациентов метастатической меланомой, ранее не получавших системного лечения. Доза ипилимумаба составила 10 мг/кг. Полученные данные показали, что добавление ипилимумаба к стандартной х/т приводит к увеличению медианы общей выживаемости с 9,1 до 11,2 мес., а также сопровождается ростом показателей 1, 2 и 3-годовой выживаемости.

Уникальный механизм действия препарата объясняет его особый профиль токсических реакций, относящихся к категории иммунно-опосредованных. Среди наиболее частых нежелательных явлений аутоиммунной природы выделяют дерматиты, колиты, эндокринопатии, гепатиты. В ряде работ показано, что развитие иммунно-опосредованных побочных эффектов может служить маркером эффективности ипилимумаба. В настоящее время разработаны алгоритмы диагностики и лечения этих нежелательных явлений.

Следует отметить, что в 2010 году ипилимумаб был зарегистрирован в США как препарат выбора для лечения больных диссеминированной меланомой кожи и в настоящее время проходит регистрацию во многих странах Европы. На территории нашей страны этот препарат пока не зарегистрирован.

Очевидно, что появление такого препарата, как ипилимумаб, ставит большое количество новых, еще нерешенных вопросов, и основными направлениями продолжающихся исследований являются: поиск оптимальных доз и режимов лечения, комбинация с другими противоопухолевыми препаратами, изучение эффективности при различных злокачественных новообразованиях.

Ингибиторы BRAF киназы

Исследования последних лет показали, что наблюдаемое в клинической практике разнообразие форм течения меланомы является отражением ее молекулярно-генетической гетерогенности [19]. На сегодняшний день выделены различные генетические повреждения, наблюдаемые в опухолях; изучены механизмы передачи внутриклеточных сигналов, основную роль среди которых играет митоген-активированный протеинкиназный сигнальный путь – MAPK; определены главные мишени терапевтического воздействия (см. табл.3, 4).

В настоящее время на различных этапах клинических исследований находится большое количество таргетных

Таблица 3.

Основные генетические повреждения, характерные для меланомы кожи, и их частота [17]

Онкогены	Опухолевые супрессорные гены	Другие
BRAF (мутации - 50-70%) NRAS (мутации - 15-30%) AKT3 (гиперэкспрессия)	CDKN2A (делеции, мутации – 30-70%) PTEN (делеции или мутации - 5-20%) APAF1 («silenced» мутация– 40%) TP53 (потеря или мутации – 10%)	CCND1 (амплификация 6-44%) MITF (амплификация 10-16%)

Таблица 4.

Основные мишени молекулярно-направленной терапии при меланоме [10]

Молекулярные мишени	Молекулярно-нацеленные препараты
BRAF	Неселективные Сорафениб* RAF-265 Селективные Вемурафениб* GSK 2118436
MEK	AZD 6244 PDO 325901 GSK 1120212
NRAS	R 115777
PI3K	GDC 0941 XL 147
Akt	MK-2206 GSK 690693
mTOR	Темсеролимус
c-KIT	Иматиниб Нилотиниб

препаратов, однако на сегодняшний день в США и Европе официально зарегистрирован для лечения метастатической меланомы лишь один из представленных в табл.4 препаратов – ингибитор BRAF вемурафениб.

Мутации онкогена BRAF (гомолога B1 вирусного онкогена мышинной саркомы v-Raf) считаются наиболее важными и часто встречаемыми генетическими повреждениями при меланоме. Появление мутации в гене BRAF активирует сигнальный путь MAPK, что приводит к неконтролируемой пролиферации клеток опухоли и блокаде апоптоза. Именно поэтому фермент BRAF серинтрионинкиназа рассматривается в качестве одной из ключевых мишеней для разработки молекулярно-направленной терапии при меланоме.

Мутации гена BRAF встречаются при меланоме примерно у половины пациентов с белым цветом кожи, преимущественно молодого возраста, первичная опухоль у которых развивается на участках кожи, не подвергавшихся хроническому ультрафиолетовому повреждению [19]. Выделены несколько типов мутаций, из которых наиболее часто определяются мутация BRAF V600E (75%) и мутация BRAF V600K [20].

Уже первое клиническое исследование вемурафениба (BRIM-1), результаты которого были опубликованы в 2010 году, показало очень высокую частоту объективных ответов (до 80%) у пациентов, имеющих V600E BRAF мутацию [21].

В 2011 году представлены результаты исследования III фазы (BRIM-3). В этом рандомизированном исследовании эффективность вемурафениба в первой линии сравнивали со стандартной химиотерапией дакарбазином [22]. Лечение в рамках протокола получили 675 больных с метастатической меланомой, имевших положительный статус мутации BRAF V600E. В качестве основных показателей эффективности были выбраны общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования, оценивались также частота ответов на лечение и его переносимость. В группе пациентов, получавших вемурафениб, отмечено снижение риска смерти на 63% и риска смерти или прогрессирования на 74% по сравнению с группой химиотерапии (P<0,001). Обращает на себя внимание тот факт, что преимущество вемурафениба в отношении ОБ прослежено во всех подгруппах независимо от возраста, пола, статуса ECOG, стадии заболевания,

уровня ЛДГ и др. Медиана выживаемости без прогрессирования на фоне вемурафениба более чем в 3 раза превышала этот показатель в группе химиотерапии (5,3 мес. и 1,6 мес. соответственно, $P < 0,001$). Частота объективных ответов вемурафениба была почти в 10 раз выше, чем у дакарбазина (48% и 5% соответственно). К моменту анализа данных медиана наблюдения составила около 4-х месяцев, что было недостаточно для окончательной оценки общей выживаемости, однако 6-месячная ОВ составила 84% в группе вемурафениба и 64% в группе дакарбазина. При промежуточном анализе преимущество вемурафениба было настолько очевидно, что Независимый комитет по мониторингу данных рекомендовал перевод пациентов, получавших дакарбазин, в группу вемурафениба. В связи с этим, дальнейший анализ общей выживаемости не проводился.

В 2012 году опубликованы данные многоцентрового исследования II фазы (BRIM2), где оценивали эффективность у 132 больных распространенной меланомой, имевших мутацию BRAF V600E и ранее уже получавших, по крайней мере, 1 линию лечения [23]. Медиана общей выживаемости достигла почти 16 мес. (15,9 мес.), при этом 61% пациентов имели IV M1c стадию. Частота объективных ответов составила 53%, а медиана длительности ответа – 6,7 мес. Эти результаты подтвердили, что высокая эффективность вемурафениба сохраняется не только в первой, но и в последующих линиях лечения.

Среди побочных эффектов препарата отмечены артралгия, кожные высыпания, слабость, повышенная фоточувствительность кожи, тошнота, диарея, алопеция. Следует особо отметить, что примерно у 20-30% пациентов регистрируется развитие кожных опухолей – кератоакантом и плоскоклеточного рака; причины этого явления активно изучаются.

В настоящее время вемурафениб зарегистрирован в США и странах Евросоюза для лечения больных метастатической меланомой кожи с положительным статусом мутации BRAF V600E.

Как было отмечено выше, целый ряд других таргетных препаратов проходит клинические испытания. Об-

надеживающие результаты получены при использовании другого BRAF ингибитора GSK2118436, ингибиторов MEK, с-KIT и др., а также их комбинаций.

Таким образом, на смену десятилетиями существовавшему представлению о низкой эффективности лечения метастатической меланомы пришло понимание того, что у значительного числа больных болезнь может находиться под контролем. Разработка новых методов лечения меланомы стала возможна благодаря внедрению достижений молекулярной биологии в клиническую практику. Восстановление иммунного контроля над опухолью и возможность подбора терапии в зависимости от индивидуальных характеристик опухоли конкретного пациента следует считать наиболее перспективными подходами к лечению онкологических заболеваний. Результаты применения новых препаратов в лечении метастатической меланомы обнадеживают и определяют направления дальнейших исследований. В центре внимания находится изучение эффективности комбинаций новых препаратов, оптимальной последовательности их использования, преодоление механизмов резистентности.

В заключение следует отметить, что сегодня мы действительно наблюдаем кардинальные изменения, происходящие в лечении метастатической меланомы, когда на смену традиционным неспецифическим случайно подобраным попыткам воздействия на опухоль и/или иммунную систему приходят новые эффективные молекулярно-нацеленные лечебные подходы, позволяющие индивидуализировать лечение. Наряду с этим очевидно, что появление инновационных препаратов не решает всех вопросов, связанных с лечением меланомы. Из-за высокой стоимости эти препараты в любой стране не смогут стать общедоступными. Остаются пациенты, не имеющие мишеней для воздействия новых препаратов и/или имеющие противопоказания к их назначению, а также пациенты, первично рефрактерные или утратившие чувствительность в ходе терапии. Для таких больных традиционные химио- и биопрепараты сохраняют свою актуальность, и задача онколога – выбрать из имеющегося арсенала наиболее эффективный и безопасный вариант.

Литература

1. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2008 году. Под редакцией М.И.Давыдова и Е.М.Аксель / Вестник РОНЦ РАМН. – 2010. – Т.21, №2 (80); прил.1.
2. Korn EL, Liu PY, Lee SJ. et al. Meta-analysis of phase II cooperative group trials // Journal of Clinical Oncology. – 2008. Vol.26. – P.527-534.
3. Patel PM, Suciu S, Mortier L. et al. Extended schedule, escalated dose temozolomide versus dacarbazine in stage IV melanoma: Final results of a randomized phase III study (EORTC 18302) // European Journal of Cancer. – 2011. – Vol.47. – P.1476-148.
4. Eggermont A.M.M., Kirkwood J.M. Re-evaluating the role of dacarbazine in metastatic melanoma: what have we learned in 30 years? // European Journal of Cancer. – 2004. – Vol.40. – P.1825-1836.
5. Eigentler TK, Caroli UM, Radny P. et al. Palliative therapy of disseminated malignant melanoma: a systematic review of 41 randomised clinical trials // Lancet Oncology – 2003. – Vol.4. – P.748-759.
6. Nasban D, Muller ML, Grabbe S. et al. Systemic therapy of disseminated malignant melanoma: an evidence-based overview of the state-of-the-art in daily routine // Journal of Eur Acad Dermatol Venerol. – 2007. – Vol.21 – P.1305-1318.
7. Ives NJ, Stowe RL, Lorigan P, Wheatley K. Chemotherapy compared with biochemotherapy for the treatment of metastatic melanoma: a meta-analysis of 18 trials involving 2621 patients // Journal of Clinical oncology. – 2007. – Vol.25. – P.5426-5434.

8. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Melanoma. Vol.3.12 – 54 p.
9. Dummer R, Hauschild A, Guggenheim M. et al. Melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Annals of Oncology* – 2010. – Vol.21. – Suppl.5 – P. v194-v197.
10. Kharkevich G, Tsimafeyeu I, Demidov L. Aranoza-based biochemotherapy in metastatic melanoma patients: results of prospective randomized phase III study // *Perspectives in melanoma XII. The Hague, 2008. Abstract 0-009.*
11. Самойленко И.В., Харкевич Г.Ю., Демидов Л.В. Фотемустин в комбинации с карбоплатином по сравнению с фотемустином в монорежиме при диссеминированной меланоме кожи: проспективное нерандомизированное пилотное исследование // *Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи.* – 2010. – №1. – С.78-83.
12. Eggermont A.M.M., Robert C. New drugs in melanoma: It's a whole new world // *European Journal of Cancer.* – 2011. Vol.47. – P.2150-2157.
13. Melero I, Hervas-Stubbs S, Glennie M. et al. Immunostimulatory monoclonal antibodies for cancer therapy // *Nat Rev. Cancer.* – 2007. – Vol.7 – P.95-106.
14. O'Day SJ, Hamid O, Urba WJ. Targeting cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 (CTLA-4): a novel strategy for the treatment of melanoma and other malignancies // *Cancer* – 2007. Vol. 110 – P.2614-2627
15. O'Day SJ, Maio M, Chiarion-Sileni V. et al. Efficacy and safety of ipilimumab monotherapy in patients with previously treated, advanced melanoma: a multicenter single-arm phase II study // *Ann Oncol.* – 2010. – Vol.21 – P.1712-1717.
16. Weber J, Thompson JA, Hamid O. et al. A randomized, double-blind, placebo controlled, phase II study comparing the tolerability and efficacy of ipilimumab administered with or without prophylactic budesonide in patients with unresectable stage III or IV melanoma // *Clin Cancer Res* – 2009. – Vol.15 – P.5591-5598.
17. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott D.F. et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma // *The New England Journal of Medicine.* – 2010. – Vol.363. – P.711-723.
18. Robert C, Thomas L, Bondarenko I. et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma // *The New England Journal of Medicine.* – 2011. – Vol.364. – P.2517-2526.
19. Romano E, Schwartz G.K, Chapman P.B. et al. Treatment implication of the emerging molecular classification system for melanoma // *Lancet Oncology.* – 2011. – Vol.12 – P.913-922.
20. Maldonado JL, Fridlyand J, Patel H. et al. Determinants of BRAF mutations in primary melanomas // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2003. – Vol.95. – P.1878-1890.
21. Flaherty K.T., Puzanov I, Kim K.B. et al. Inhibition of mutated, activated BRAF in metastatic melanoma // *The New England Journal of Medicine.* – 2010. – Vol.363 – P.809-819.
22. Chapman P.B., Hauschild A, Robert C. et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation // *The New England Journal of Medicine* – 2011. – Vol.364 – P.2507-2516.
23. Sosman JA, Kim K.B, Schuchter L. et al. Survival in BRAF V600-mutant advanced melanoma treated with vemurafenib // *The New England Journal of Medicine* – 2012. –Vol.366 – P.707-714.