

Диагностика и лечение метастазов меланомы без выявленного первичного очага

М.А.Крыловецкая^{✉1}, И.Г.Комаров², Д.А.Карселадзе²

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России. 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России. 115478, Россия, Москва, Каширское ш., д. 23

✉mariyakrilo@gmail.com

Меланома – злокачественная опухоль, развивающаяся из меланоцитов. Меланома характеризуется бурным и ранним метастазированием. Чаще всего метастазами поражаются регионарные лимфатические узлы. Метастазы меланомы могут быть первыми обращающими на себя внимание признаками распространенности процесса и единственным проявлением заболевания. Пациенты с метастазами меланомы без выявленного первичного очага составляют примерно от 1 до 8% от всех случаев меланомы и до 12,6% – среди всех случаев метастазов злокачественной опухоли без первичного очага. Понимание особенностей клинического течения метастазов меланомы без выявленного первичного очага необходимо для определения прогноза заболевания. В данной статье выполнен анализ публикаций, посвященных описанию клинических проявлений заболевания и характерным особенностям клинического течения в зависимости от локализации опухоли.

Ключевые слова: меланома, метастазы меланомы без выявленного первичного очага, прогноз, выживаемость, иммуногистохимическое исследование, комбинированное лечение.

Для цитирования: Крыловецкая М.А., Комаров И.Г., Карселадзе Д.А. Диагностика и лечение метастазов меланомы без выявленного первичного очага. Современная Онкология. 2018; 20 (3): 30–34. DOI: 10.26442/1815-1434_2018.3.30-34

Review

Diagnosis and treatment of metastatic melanoma of unknown primary

М.А.Krylovetzkaya^{✉1}, I.G.Komarov², D.A.Karseladze²

¹Russian Medical Academy of Continuous Professional Education of the Ministry of Health of the Russian Federation. 125993, Russian Federation, Moscow, ul. Barrikadnaia, d. 2/1;

²N.N.Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of the Russian Federation. 115478, Russian Federation, Moscow, Kashirskoe sh., d. 23

✉mariyakrilo@gmail.com

Abstract

Melanoma is a malignant tumor that originates in melanocytes. Melanoma is characterized by rapid and early development of metastatic disease. Most often, metastases develop in regional lymph nodes. Metastases of melanoma can be the first signs of advanced process and the only manifestation of the disease. Patients with metastatic melanoma of unknown primary site represent approximately 1 to 8% of all cases of melanoma and up to 12.6% of all cases of metastatic melanoma of unknown primary site. The understanding of clinical course of metastatic melanoma of unknown primary is necessary to determine disease prognosis. This article shows the analysis of issues devoted to the description of the clinical manifestations of the disease and the characteristics of the clinical course, depending on the localization of the tumor.

Key words: melanoma, metastatic melanoma of unknown primary, prognosis, survival, immunohistochemical study, combined treatment.

For citation: Krylovetzkaya M.A., Komarov I.G., Karseladze D.A. Diagnosis and treatment of metastatic melanoma of unknown primary. Journal of Modern Oncology. 2018; 20 (3): 30–34. DOI: 10.26442/1815-1434_2018.3.30-34

Введение

Понятие «метастаз опухоли без выявленного первичного очага» (синонимы: «метастаз опухоли с неизвестным первичным очагом», «метастаз опухоли из невыявленного первичного очага» – cancer of unknown primary, unknown primary cancer или occult cancer) появилось в 1970-х годах. Оно использовалось для характеристики пациентов с наличием гистологически подтвержденных метастазов злокачественной опухоли, у которых подробное клиническое обследование не позволяло выявить источник метастазирования, локализация которого к моменту начала лечения не была определена. По данным разных авторов, такие паци-

енты составляют от 0,5 до 8% онкологических больных, обратившихся за медицинской помощью, большинство пациентов в возрасте старше 50 лет [3].

Частота случаев, когда онкологическое заболевание диагностируется по наличию метастазов, а локализация первичной опухоли даже при тщательном патологоанатомическом исследовании неизвестна, составляет от 3 до 15% случаев от всех онкологических заболеваний. При этом локализация первичного очага определяется при жизни в среднем у 30–40% пациентов, на аутопсии патологоанатомы находят первичный опухолевый очаг чаще – в 60–70% случаев. Причины того, что даже на аутопсии не удастся выявить первич-

ный очаг, не установлены. Одним из возможных объяснений считается возможность развития спонтанной регрессии первичной опухоли, в том числе после диссеминации. Эта биологическая особенность хорошо документирована при злокачественной меланоме. Возможно, такая особенность связана с тем, что иммунная система подавляет рост первичной опухоли, но по непонятным причинам не способна воздействовать на метастазы. Однако неприятной особенностью онкозаболевания с метастазами без выявленного первичного очага зачастую является быстрая прогрессия. Средняя продолжительность жизни пациентов без первичного очага опухоли, но с 3 и более очагами поражения (на их долю приходится приблизительно 40% подобных случаев) составляет всего 3 мес [4].

Метастазы меланомы могут быть первыми обращающимися на себя внимание признаками распространенности процесса и единственным проявлением заболевания. Пациенты с метастазами меланомы без выявленного первичного очага составляют примерно от 1 до 8% всех случаев меланомы и до 12,6% – среди всех случаев метастазов злокачественной опухоли без первичного очага [9–11]. Это такая ситуация, когда уже на первом этапе, при обращении пациента, выявляются метастазы меланомы, но при этом не удается обнаружить опухоль, которая стала источником метастазов [5]. У пациентов с метастазами меланомы без выявленного первичного очага при обращении могут иметь место как метастазы в лимфатических узлах (ЛУ), так и отсевы во внутренних органах. По некоторым наблюдениям, у большинства больных (до 75%) метастазы локализовались более чем в 5 органах [12–14]. Наиболее частым является метастазирование в периферические ЛУ. Метастатическому поражению подвержены любые группы ЛУ. Отмечается, что у таких больных чаще поражаются подмышечные ЛУ (35,3%). ЛУ шеи поражаются в 29,4% случаев; в 2,9% – шейно-надключичные; в 14,7% – паховой области, в 8,8% – пахово-подвздошной области, в 8,8% – поражение более двух коллекторов ЛУ. В 69,1% случаев отмечено множественное поражение ЛУ, в 17% имелись висцеральные метастазы. Исследователям удалось установить, что метастазы меланомы без выявленного первичного очага в 2,5–3 раза чаще встречаются у мужчин (64,7%), чем у женщин (35,3%). Возраст больных составлял от 17 до 79 лет, в среднем 42,3 года. Продолжительность анамнеза составляла от 1 мес до 3 лет, в среднем 5,1 мес [11, 15–18].

В связи со сказанным справедливо полагать, что реальные возможности улучшения качества жизни пациентов с метастазами меланомы без выявленного первичного очага можно ожидать при ранней и точной оценке распространенности процесса и его своевременном адекватном лечении.

Методы диагностики метастазов меланомы без выявленного первичного очага

Известно, что меланома может локализоваться не только в коже, но и в других органах и тканях. На кожную форму заболевания приходится порядка 90% случаев, в 7% встречается глазная форма, при которой чаще всего поражается сетчатка, и лишь в 1–3% случаев меланома возникает на слизистых оболочках прямой кишки и гениталий, полости рта и носовых пазух, оболочек головного и спинного мозга [2]. Учитывая этот факт, пациенты с метастазами меланомы без выявленного первичного очага наряду с осмотром кожных покровов обязательно должны быть подвергнуты тщательному клиническому обследованию слизистых оболочек и внутренних органов [11, 14]. Еще в 1963 г. T.Das Gupta и соавт. предложили включить в медицинские осмотры пациентам с метастазами меланомы без выявленного первичного очага офтальмоскопию и осмотр аногенитальной области [19].

Усовершенствование методов ультразвуковой и эндоскопической диагностики, появление компьютерной (КТ), магнитно-резонансной (МРТ) и позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) предоставили целый ряд новых возможностей для визуализации новообразований и выявления скрытых опухолей. В литературе встречаются оценки эф-

фективности совместного применения КТ и МРТ, а также ПЭТ и КТ в диагностике пациентов с метастазами меланомы без выявленного первичного очага [20, 21]. Чувствительность совместного применения этих методов составляет 71%, специфичность – 73%, точность – 72%. Однако установить локализацию первичной опухоли удается далеко не во всех случаях. Многие авторы [22–24] сообщают, что до 1/3 пациентов получают лечение по поводу метастазов меланомы без клинически определяемой первичной опухоли после всестороннего клинического обследования, панэндоскопии, КТ или МРТ мягких тканей и ПЭТ. Выполнение тонкоигольной аспирационной, инцизионной, эксцизионной или трепан-биопсии пораженного ЛУ является необходимой процедурой для морфологической верификации диагноза при метастазах рака без клинически определяемой первичной опухоли и в ряде специализированных учреждений – стандартным этапом обследования больных. Цитологическое исследование пунктата измененного ЛУ, по некоторым данным, подтверждает опухолевый процесс более чем в 65,7% случаев [25].

Наиболее рациональным является выполнение трепан-биопсии под ультразвуковым контролем, что повышает вероятность получения информативного материала для морфологического исследования [26]. Другой перспективной возможностью использования биопсийного материала является выполнение иммуногистохимического и молекулярно-генетического анализа [24, 27, 28]. Иммуногистохимическое исследование прочно вошло в клиническую практику при различных онкологических заболеваниях и является определяющим для верификации процесса, дифференциальной диагностики и определения тактики дальнейшего лечения и прогноза. В настоящее время определена следующая иммуногистохимическая картина при метастазах меланомы: характерными являются экспрессия Vimentin, protein S100(A4) в опухолевых клетках, а также наличие специфических меланоцитарных маркеров: PanMelanoma (Cocktail, of HMB-45, Mart-1 and Tyrosinase), Melan-A (A103), Melanosoma (HMB45), MITF-M (microphthalmia transcription factor Melan-A), Tyrosinase (Tyrosinase-related proteins 1 and 2), в 3–10% может наблюдаться экспрессия PanCK(AE1/AE3). К прогностическим маркерам меланомы относятся p53, Ki-67, белки теплового шока, bcl 2, VLA-, a-v/b-3-интегрины, CD 26, NM 23, E-кадгерин, циклин D1, циклин D3, p16INK4a, фактор VIII, CD 31, CD 34, подоплаин, C-kit [24, 29]. Молекулярно-генетическое исследование – флуоресцентная in situ гибридизация (FISH) с определением состояния генов RREB1(6p25), MYB(6q23), CCND1(11q13), CEP6 – устанавливает генетические нарушения, позволяет улучшить диагностику меланоцитарных поражений кожи, установить предмеланомные процессы (невусы с пограничными диспластическими изменениями), а также проводить дифференциальный диагноз между меланомой и немеланоцитарными новообразованиями. Для меланомы характерны следующие параметры: среднее количество гена CCND1 на ядро – 2,5 и более; ядер с «ненормальным» количеством гена RREB1 (т.е. ядра с сигналами RREB1 более или менее 2) – 63% и более; ядер с потерей гена MYB относительно CEP6 – 31% и более; среднее количество гена MYB на ядро – 2,5 и более. Генетические нарушения присутствуют как на ранней стадии формирования опухоли (фаза радиального роста), так и на более поздней (фаза вертикального роста). При этом степень выраженности этих нарушений не зависит от фазы развития опухоли. Помимо этого отмечено существование меланом с преобладающим типом нарушений: с амплификацией или делецией исследуемых генов. Также было установлено, что в наибольшей степени (в 72,1%) подвержен абберациям ген RREB1. Не менее чем у 50% больных меланомой обнаруживаются мутации генов BRAF V600E, NRAS, C-KIT, которые играют важную роль для выбора дальнейшей тактики лечения [24, 29]. Таким образом, можно прийти к заключению, что иммуногистохимические и молекулярно-генетические анализы играют важную роль в морфологической идентификации опухоли у данной категории пациентов и требуется их включение в стандарты диагностики.

Современные подходы в лечении

Следует отметить, что в специальной отечественной литературе проблема метастазов меланомы без выявленного первичного очага освещена недостаточно. Не существует единого мнения относительно методов хирургического и/или комбинированного лечения метастазов, включая системную лекарственную терапию [11, 12, 14, 16]. Отдаленные результаты лечения таких больных нельзя признать удовлетворительными. Тактика лечения пациентов с метастазами меланомы без выявленного первичного очага предусматривает в первую очередь определение первичной опухоли и устранение ее и метастатического очага хирургическим путем вне зависимости от статуса первичной опухоли, с последующей морфологической верификацией и уточнением уровня дифференцировки опухоли и ее метастатической активности. Объем лимфодиссекции при метастазах в регионарный коллектор принципиально остается тем же, что и при опухолях установленной локализации. По данным С.В.Зинченко (2011 г.), только 19 пациентам хирургическое лечение было дополнено иммунотерапией (интерферон $\alpha 2a$ – 3 млн ЕД через день, в течение не менее 6 мес). Пациентам, имевшим органное распространение метастазов, была проведена монокимиотерапия дакарбазином (2–6 курсов). Средняя продолжительность жизни пациентов, получивших хирургическое лечение, составила $27,7 \pm 5,1$ (17,6–37,8) мес. У пациентов, чье лечение было дополнено химиотерапией (иммунотерапией), – $32,8 \pm 5,8$ (21,5–44,2) мес. Общий показатель средней продолжительности жизни пациентов с метастазами меланомы без выявленного первичного очага составил $27,0 \pm 3,8$ (19,6–34,3) мес. По данным ряда авторов [10], при медиане наблюдения в 7,7 года результаты 5-летней и 10-летней общей выживаемости у больных с метастазами меланомы без выявленного первичного очага составили 55 и 44% соответственно. Результаты зарубежных исследований свидетельствуют о том, что ситуация значительно улучшилась за последние 5 лет после внедрения в клиническую практику современных высокоэффективных препаратов. С 2011 г. разрешен к применению вемурафениб, блокирующий димеризацию протеинкиназы BRAF с мутацией V600E, а с 2014 г. – дабрафениб, который ингибирует BRAF, блокируя аденозинтрифосфатсвязывающий сайт киназного домена BRAF с мутацией V600E/K [30, 31]. Вемурафениб и дабрафениб, ингибируя мутантную протеинкиназу BRAF, блокируют MAPK-сигнальный путь, предотвращая фосфорилирование протеинкиназ MEK и ERK [30–32]. Ввиду того, что ингибирование RAS-белков пока невозможно и при мутациях NRAS клетки меланомы для передачи сигнала используют преимущественно не BRAF, а CRAF [35], для лечения метастатической меланомы с мутацией NRAS наиболее обещающим является применение препаратов, ингибирующих MEK (траметиниб, биниметиниб, кобиметиниб) [30, 31, 33, 36]. В последнее время наилучшие результаты при лечении метастатической меланомы кожи получают при комбинированном применении препаратов, ингибирующих BRAF и MEK (дабрафениб + траметиниб или вемурафениб + кобиметиниб) [37]. В случае мутации рецепторной тирозинкиназы KIT эффект имеет применение тирозинкиназных ингибиторов иматиниба, десатиниба, нилотиниба [30, 31, 34]. Препараты обладают высокой эффективностью, но эффекты в большинстве случаев кратковременны [38–40].

Данные доклинического исследования показали возможность использования антител, которые блокируют PD-1

(Programmed cell death 1) и PD-L1 (Programmed death ligand 1) для лечения различных опухолей [41, 42]. В настоящее время зарегистрировано или проходит клинические исследования несколько препаратов, блокирующих PD-1 или рецептор PD-L1: Pembrolizumab (MK3475) – иммуноглобулин (Ig)G₄ генно-инженерные антитела, Nivolumab (MDX1106, BMS-936558) – IgG₄ человеческие антитела, Pidilizumab (CT-011) – IgG₁ гуманизированные антитела, PD-L1 BMS935559 (MDX-1105) – IgG₄ человеческие антитела, MPDL3280A – IgG₁ генно-инженерные человеческие антитела, MEDI4736 – IgG₁ генно-инженерные человеческие антитела, MSB0010718C – IgG₁ человеческие антитела [43, 44]. Возможно, что разрабатываемые более специфические иммунотерапевтические подходы (вакциноterapia, генная терапия) позволят улучшить результаты и таким образом перевести диссеминированную меланому из разряда резистентных опухолей в чувствительные [45]. Неоднозначными остаются суждения в отношении прогноза при метастазах меланомы без клинически определяемой первичной опухоли [46]. Наиболее часто в качестве прогностических факторов рассматриваются спонтанная регрессия, число пораженных лимфатических коллекторов, число пораженных ЛУ в пределах одного коллектора, размеры метастазов, возраст больных. Следует отметить, что даже полный регресс первичной меланомы не связан с каким-либо улучшением прогноза заболевания. В европейских исследованиях описаны наблюдения, когда метастазы возникали спустя 10 лет и более после самопроизвольной регрессии первичной меланомы кожи [5]. Рядом авторов отмечено, что у пациентов, переживших 5-летний срок наблюдения, имело место изолированное поражение метастазами только одного лимфатического коллектора. Этим больным было проведено хирургическое лечение, дополнительное системной полихимиотерапией. У данных пациентов прогноз заболевания не отличается от такового у больных с наличием первичной опухоли III стадии. Неблагоприятный прогноз отмечен при поражении метастазами шейных ЛУ; ни один из пациентов не пережил 5-летний срок наблюдения [14, 16, 47]. Возраст 50 лет и старше, мужской пол и III стадия заболевания были определены как неблагоприятные прогностические факторы [48–50]. Нельзя оставить без внимания тот факт, что в исследовании, проведенном в США N.Samadder и соавт. (2015 г.), представлены случаи наследственной предрасположенности к развитию метастазов меланомы без клинически определяемой первичной опухоли. Их частота составила: относительный риск 1,28 (95% доверительный 1,01–1,62) среди 4160 больных с метастазами без клинически определяемой первичной опухоли [18].

Заключение

Таким образом, представленный анализ литературы свидетельствует о том, что проблема метастатического поражения меланомой без выявленного первичного очага представляет собой сложный вопрос в онкологии, требующий тщательного изучения. Литературные данные немногочисленны и иногда даже противоречивы. Поэтому необходимы дальнейшие ретроспективные и проспективные исследования особенности клинического течения, разработка оптимального алгоритма диагностики, а также анализ результатов лечения больных с метастазами меланомы без клинически определяемой первичной опухоли.

Литература/References

1. Вагнер Р.И., Анисимов В.В., Барчук А.С. Меланома кожи. Ч. 1. СПб: Наука, 1995. / Vagner R.I., Anisimov V.V., Barchuk A.S. Melanoma kozhbi. Ч. 1. SPb: Nauka, 1995. [in Russian]
2. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2009 г. Вестн. РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН. 2011; 22 (3); Прил. 1. / Davydov M.I., Aksel' E.M. Statistika zlokachestvennykh novoobrazovaniy v Rossii i stranakh SNG v 2009 g. Vestn. RONTs im. N.N.Blokhina RAMN. 2011; 22 (3); Pril. 1. [in Russian]
3. Вавилов А.М., Самсонов В.А., Чистякова И.А., Соколова И.Н. Диссеминированная меланома без первично выявленного очага, клинически имитирующая саркому Капоши. Вестн. дерматологии и венерологии. 1999; 6: 68–70. / Vavilov A.M., Samsonov V.A., Chistiakova I.A., Sokolova I.N. Disseminirovannaya melanoma bez pervichno vyavlennoogo ochaga, klinicheski imitiruyushchaya sarkomu Kaposhi. Vestn. dermatologii i venerologii. 1999; 6: 68–70. [in Russian]
4. Генетическая ДНК-диагностика меланомы глаз. Ген CDKN2A. Иены меланомы хориоидеи. http://oftalmic.ru/b_melanoma.php / Geneticheskaya DNK-diaagnostika melanomy glaz. Gen CDKN2A. Geny melanomy khorioidei. http://oftalmic.ru/b_melanoma.php [in Russian]
5. Manola J, Ibrahim J, Atkins M et al. Prognostic factors in metastatic melanoma: A pooled analysis of ECOG trials. Proc. ASCO 2000; 19: 2171.
6. Анисимов В.В. Содержание понятия «местный рецидив» после хирургического лечения злокачественной меланомы кожи. Вopr.

- онкологии. 1985; 31 (1): 32–7. / Anisimov VV. Soderzhanie poniatia "mestnyi reitidiv" posle khibirgicheskogo lecheniia zlokachestvennoi melanomy kozbi. *Vopr. onkologii*. 1985; 31 (1): 32–7. [in Russian]
7. Фрадкин С.З., Залуцкий И.В. Меланома кожи. Минск, 2000. / Fradkin SZ, Zaluskiy IV. *Melanoma kozbi*. Minsk, 2000. [in Russian]
 8. Nambiar S, Mirmobammadsadegh A, Doroudi R et al. Signaling networks in cutaneous melanoma metastasis identified by complementary DNA microarrays. *Arch Dermatol* 2005; 141: 165–73.
 9. Зинченко С.В., Рудык А.Н., Хасанов Р.Ш. Лечение больных с метастазами злокачественных опухолей без выявленного первичного очага. *Вестн. РОИЦ им. Н.Н.Блохина РАМН*. 2009; 20 (3): 3–12. / Zinchenko S.V., Rudyk A.N., Khasanov R.Sh. *Lechenie bol'nykh s metastazami zlokachestvennykh opukhlei bez vyivlennoogo pervichnogo ochaga*. *Vestn. RONTs im. N.N.Blokhina RAMN*. 2009; 20 (3): 3–12. [in Russian]
 10. Cormier JN, Xing Y, Feng L et al. Metastatic Melanoma to Lymph Nodes in Patients with Unknown Primary Sites. *Cancer* 2006; 106 (9): 2012–20.
 11. Марочко А.Ю., Косых Н.Э., Брянцева А.И. и др. Метастазы меланомы без выявленного первичного очага. *Дальневост. мед. журн.* 2009; 1: 47–9. / Marochko A.Yu., Kosykh N.E., Briantseva A.I. i dr. *Metastazy melanomy bez vyivlennoogo pervichnogo ochaga*. *Dal'nevost. med. zhurn.* 2009; 1: 47–9. [in Russian]
 12. Ахметов И.Р. Меланома кожи: тактика хирургического лечения в отношении регионарных лимфатических узлов. *Siberian Journal of Oncology*. 2006; 3: 68–73. / Akhmetov I.R. *Melanoma kozbi: taktika khibirgicheskogo lecheniia v otnoshenii regional'nykh limfaticheskikh uzlov*. *Siberian Journal of Oncology*. 2006; 3: 68–73. [in Russian]
 13. Комаров И.Г., Котов Д.В. Метастазы злокачественных опухолей без выявленного первичного очага. В кн.: *Онкология*. Под ред. И.В.Поддубной. М., 2009; с. 750–7. / Komarov I.G., Kotov D.V. *Metastazy zlokachestvennykh opukhlei bez vyivlennoogo pervichnogo ochaga*. V kn.: *Onkologiya*. Pod red. I.V.Poddubnoi. M., 2009; s. 750–7. [in Russian]
 14. Вагнер Р.И., Анисимов В.В., Барчук А.С. Меланома кожи. Ч. 2. СПб: Наука, 1996. / Vagner R.I., Anisimov V.V., Varchuk A.S. *Melanoma kozbi*. Ch. 2. SPb: Nauka, 1996. [in Russian]
 15. Зинченко С.В., Хасанов Р.Ш., Рудык А.Н. К вопросу о классификации метастазов злокачественных опухолей без выявленного первичного очага. *Казан. мед. журн.* 2010; 91 (2): 246–8. / Zinchenko S.V., Khasanov R.Sh., Rudyk A.N. *K voprosu o klassifikatsii metastazov zlokachestvennykh opukhlei bez vyivlennoogo pervichnogo ochaga*. *Kazan. med. zhurn.* 2010; 91 (2): 246–8. [in Russian]
 16. Гафур-Ахунов М.А., Амирасланов А.Т., Паршиков С.М. и др. Метастазы меланомы в периферических лимфатических узлах без выявленного первичного очага. *Вестн. ВОИЦ АМН СССР*. 1991; 3: 24–7. / Gafur-Akhunov M.A., Amiraslanov A.T., Parsnikov S.M. i dr. *Metastazy melanomy v perifericheskikh limfaticheskikh uzly bez vyivlennoogo pervichnogo ochaga*. *Vestn. VONTs AMN SSSR*. 1991; 3: 24–7. [in Russian]
 17. Savoia P, Fava P, Osella-Abate S et al. Melanoma of unknown primary site: a 33-year experience at the turin melanoma centre. *Melanoma Res* 2010; 20: 227–32.
 18. Samadder NJ, Smith KR, Hanson H et al. Familial risk in patients with carcinoma of unknown primary. *JAMA Oncol* 2016; 2 (3): 340–6. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.4265
 19. Das Gupta T, Bowden L, Berg JW. Malignant melanoma of unknown primary origin. *Surg Gynecol Obstet* 1963; 117: 341–5.
 20. Miller FR, Kamad AB, Eng T et al. Management of unknown primary carcinoma: long-term followup on a negative PET Scan and negative panendoscopy. *Head Neck* 2008; 30 (1): 28–34.
 21. Chen YH, Yang XM, Li SS et al. Value of fused positron emission tomography CT in detecting primaries in patients with primary unknown cervical lymph node metastasis. *J Med Imaging Radiat Oncol* 2012; 56 (1): 66–74. DOI: 10.1111/j.1754-9485.2011.02331.x
 22. Guarisci A, Keane TJ, Elbakim T. Metastatic inguinal nodes from an unknown primary neoplasm. A review of 56 cases. *Cancer (Phila)* 1987; 59 (3): 572–7.
 23. Анисимов В.В. Стандартное обследование пациенток с подозрением на меланому. Современная клиническая классификация. *Практическая онкология*. 2001; 4: 12–22. / Anisimov V.V. *Standartnoe obsledovanie patientov s podozreniem na melanomu*. *Sovremennaya klinicheskaya klassifikatsiya*. *Prakticheskaya onkologiya*. 2001; 4: 12–22. [in Russian]
 24. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека. Под ред. С.В.Петрова, Н.Т.Райхлина. Казань, 2012. / *Rukovodstvo po immunogistokhimicheskoi diagnostike opukhlei cheloveka*. Pod red. S.V.Petrova, N.T.Raikhlina. Kazan', 2012. [in Russian]
 25. Strojjan P, Ferlito A, Medina JE et al. Contemporary management of lymph node metastases from an unknown primary to the neck. *IA review of diagnostic approaches*. *Head Neck* 2011; 35 (1): 123–32. DOI: 10.1002/hed.21898
 26. Starritt EC, Uren RF, Scolyer RA et al. Ultrasound Examination of Sentinel Nodes in the Initial Assessment of Patients With Primary Cutaneous Melanoma. *Ann Surg Oncol* 2005; 12 (1): 18–23. DOI: 10.1245/ASO.2005.03.019
 27. Velez A, Walsh D, Constantine P, Karakousis. *Treatment of Unknown Primary Melanoma*. *Cancer* 1991; 68 (12): 2579–81.
 28. Новик А.В., Моисеенко В.М. Диагностика и лечение опухолей неизвестной первичной локализации. *Вопр. онкологии*. 2004; 3: 271–8. / Novik A.V., Moiseenko V.M. *Diagnostika i lechenie opukhlei neizvestnoi pervichnoi lokalizatsii*. *Vopr. onkologii*. 2004; 3: 271–8. [in Russian]
 29. Вишневецкая Я.В., Строгонова А.М., Сендерович А.И. и др. Современная гистологическая, иммуногистохимическая и молекулярно-генетическая диагностика меланомы кожи. *Сиб. онкологический журн.* 2012; 4: 74–5. / Vishnevskaya Ya.V., Strogonova A.M., Senderovich A.I. i dr. *Sovremennaya gistologicheskaya, immunogistokhimicheskaya i molekuliarno-geneticheskaya diagnostika melanomy kozbi*. *Sib. onkologicheskii zhurn.* 2012; 4: 74–5. [in Russian]
 30. Мазуренко Н.Н. Генетические особенности и маркеры меланомы кожи. Молекулярный канцерогенез. Под ред. МАКрасильникова, И.Б.Зборовской. М., 2016; с. 253–73. / Mazurenko N.N. *Geneticheskie osobennosti i markery melanomy kozbi*. *Molekuliarnyi kantserogenez*. Pod red. M.A.Krasil'nikova, I.B.Zborovskoi. M., 2016; s. 253–73. [in Russian]
 31. Rajkumar S, Watson IR. Molecular characterization of cutaneous melanoma: creating a framework for targeted and immune therapies. *Br J Cancer* 2016; 115 (2): 145–55.
 32. Bello DM, Artyan CE, Carvajal RD. Melanoma mutagenesis and aberrant cell signaling. *Cancer Control* 2013; 20 (4): 261–81.
 33. Fedorenko IV, Gibney GT, Keiran SM. NRAS mutant melanoma: biological behavior and future strategies for therapeutic management. *Oncogene* 2013; 32 (25): 3009–18.
 34. Beadling C, Jacobson-Dunlop E, Hodi FS et al. KIT gene mutations and copy number in melanoma subtypes. *Clin Cancer Res* 2008; 14 (21): 6821–8.
 35. Dumaz N. Mechanism of RAF isoform switching induced by oncogenic RAS in melanoma. *Small GTPases* 2011; 2 (5): 289–92.
 36. Grimaldi AM, Simeone E, Festino L et al. Novel mechanisms and therapeutic approaches in melanoma: targeting the MAPK pathway. *Dis Med* 2015; 19 (107): 455–61.
 37. Larkin J, Ascierto PA, Dreno B et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF – mutated melanoma. *N Engl J Med* 2014; 371 (20): 1867–76.
 38. Bollag G, Tsai J, Zhang J et al. Vemurafenib: the first drug approved for BRAF – mutant cancer. *Nat Rev Drug Dis* 2012; 11 (11): 873–86. DOI: 10.1038/nrd3847
 39. Ballantyne AD, Garnock-Jones KP. Dabrafenib: first global approval. *Drugs* 2013; 73 (12): 1367–76. DOI: 10.1007/s40265-013-0095-2
 40. Wright CJ, McCormack PL. Trametinib: first global approval. *Drugs* 2013; 73 (11): 1245–54. DOI: 10.1007/s40265-013-0096-1
 41. Blanke C, Brown I, Peterson AC et al. PD-1/B7H-1 inhibits the effector phase of tumor rejection by T cell receptor (TCR) transgenic CD8+ T cells. *Cancer Res* 2004; 64 (3): 1140–45.
 42. Okazaki T, Honjo T. PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application. *Int Immunol* 2007; 19 (7): 813–24.
 43. Абрамов М.Е. Современные достижения в лекарственной терапии диссеминированной меланомы кожи. *Фарматека*. 2015; 18 (311). / Abramov M.E. *Sovremennye dostizheniia v lekarstvennoi terapii disseminirovannoi melanomy kozbi*. *Farmateka*. 2015; 18 (311). [in Russian]
 44. Postow MA, Callahan MK, Wolchok JD. Immune Checkpoint Blockade in Cancer Therapy. *J Clin Oncol* 2015; 33 (17): 191–9. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.4358
 45. Chin L, Garraway LA, Fisher DE. Malignant melanoma: genetics and therapeutics in the genomic era. *US Genes Dev* 2006; 20 (16): 2149–8.
 46. Kamposioras K, Pentheroudakis G, Pectasides D, Pavlidis N. Malignant melanoma of unknown primary site. To make the long story short. A systematic review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol* 2011; 78 (2): 112–26. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2010.04.007
 47. Milton GW, Sbaou HM, McCarthy WH. Occult primary malignant melanoma; factors influencing survival. *Br J Surg* 1977; 64 (11): 805–8.
 48. Демидов Л.В., Харкевич Г.Ю. Меланома кожи: стадирование, диагностика и лечение. *РМЖ*. 2003; 11: 658. / Demidov L.V., Kharkevich G.Yu. *Melanoma kozbi: stadirovaniye, diagnostika i lechenie*. *RMZh*. 2003; 11: 658. [in Russian]
 49. Balch CM, Soong SJ, Murad TM et al. A multifactorial analysis of melanoma: III. Prognostic factors in melanoma patients with lymph node metastases (stage 11). *Ann Surg* 1981; 193: 377–88.
 50. Clark WH Jr, Elder DE, Guerry D et al. Model predicting survival in stage I melanoma based on tumor progression. *J Nat Cancer Inst* 1989; 81: 1893–904.

Сведения об авторах

Крыловецкая Мария Александровна – аспирант каф. онкологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: mariyakrilo@gmail.com
 Комаров Игорь Геннадьевич – д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»
 Карсладзе Дмитрий Апполонович – канд. мед. наук, науч. сотр. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина»