

ТИТОВ К. С., МИХЕЕВА О. Ю., КАЗАКОВ А. М., ЕГОРОВА А. В.
TITOV K. S., MIKHEEVA O. Y., KAZAKOV A. M., EGOROVA A. V.

Роль хирургии в лечении отдаленных метастазов меланомы кожи

The role of surgery in the treatment of distant metastases of skin melanoma

Цитирование: The role of surgery in the treatment of distant metastases of skin melanoma. TITOV K. S., MIKHEEVA O. Y., KAZAKOV A. M., EGOROVA A. V. Malignant Tumours 2016; 3: XX–XX.

DOI: 10.18027/2224–5057–2016–3–XX–XX

Резюме

Выбор тактики эффективного лечения меланомы кожи является актуальной задачей, стоящей перед российским и мировым онкологическим сообществом. Высокая злокачественность и агрессивность данной опухоли, ее способность к мультиорганному метастазированию делают решение этой задачи крайне важным фактором, во многом определяющим течение и исход заболевания. Метастатическая меланома кожи несомненно требует комплексного лечения, одним из компонентов которого является хирургический метод. В данной статье проводится анализ современной литературы о применении хирургического метода в лечении отдаленных метастазов меланомы кожи в зависимости от общего состояния больного, локализации, количества и скорости роста метастазов, характера и эффективности их предыдущего лечения. Авторами показана перспективность и важность применения хирургии как опции комплексного лечения больных с отдаленными метастазами меланомы кожи.

Abstract

The choice of tactics in the treatment of one of the most common types of cancer skin- melanoma- is currently an urgent task facing the cancer community. High activity of local growth and regional metastasis of melanoma, its capacity for dissemination and multiple distant metastases make this task extremely important factor, largely determining the course and outcome of disease. Metastatic melanoma skin requires complex treatment, one of whose components is the surgical method. This article analyzes the use of surgical treatment of distant metastases of melanoma, depending on the location, quantity and rate of growth, the nature and effectiveness of previous treatment, the patient's general condition. The authors have shown the prospects of application of surgical treatment in the radical treatment of patients with distant metastases of melanoma, the effectiveness of this method in the palliative treatment of metastatic melanoma and important role in the treatment of distant metastases of melanoma in combination with other treatments.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

EGFR мутация, ИТК, НМРЛ

KEY WORDS

skin melanoma, metastasis, surgery

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Титов Константин Сергеевич – д.м.н., заведующий онкохирургическим отделением опухолей кожи и мягких тканей ГБУЗ «Московский клинический научный центр Департамента здравоохранения г. Москвы», доцент кафедры онкологии и лучевой терапии ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И.Пирогова» Минздрава РФ, г. Москва, e-mail: ks-titov@mail.ru

CONTACT INFORMATION

Titov Konstantin Sergeevich – MD, RhD, DSc, head of the Oncosurgery Department tumors of skin and soft fabrics in Moscow Clinical Research Centr, assistant professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy Russian National Medical University, e-mail: ks-titov@mail.ru

Михеева Ольга Юрьевна – к.м.н., научный сотрудник онкохирургического отделения опухолей кожи и мягких тканей ГБУЗ «Московский клинический научный центр Департамента здравоохранения г. Москвы», г. Москва, e-mail: jcmrf@mail.ru

Казakov Алексей Михайлович – студент 5 курса лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава РФ, г. Москва, e-mail: hordavii@yandex.ru

Егорова Ангелина Владимировна – к.м.н., доцент кафедры онкологии и лучевой терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Минздрава РФ, г. Москва, e-mail: sapphirr5@mail.ru

Mikheeva Olga Yurevna – MD, RhD, a researcher of Oncosurgery Department tumors of skin and soft fabrics in Moscow Clinical Research Centr, e-mail: jcmrf@mail.ru

Kazakov Aleksey Michaylovich – student of the Russian National Medical University, e-mail: hordavii@yandex.ru

Egorova Angelina Vladimirovna – MD, RhD, assistant professor of the Department of Oncology and Radiation Therapy Russian National Medical University, e-mail: sapphirr5@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Меланома кожи – одна из наиболее агрессивных злокачественных опухолей у человека [1]. По данным ВОЗ, в мире к 2025 году заболеваемость меланомой кожи увеличится на 25%, также отмечен рост данной опухоли и в России. Меланома кожи характеризуется быстрым инвазивным ростом и ранним метастазированием. Полное излечение возможно лишь на ранних стадиях меланомы кожи. Больные с отдаленными метастазами меланомы имеют неблагоприятный прогноз: выживаемость в течение одного года составляет менее 33%, медиана общей выживаемости составляет 9–12 месяцев, а выживаемость в течение 5 лет пациентов не превышает 5–10% [2, 3].

Лечение больных с диссеминированной меланомой кожи зависит от нескольких факторов: общее состояние больного, локализация и количество отдаленных метастазов, скорость их роста, вариант и результат предшествующего лечения. Количество вовлеченных в метастатический процесс органов является наиболее значимым прогностическим фактором. Средняя продолжительность жизни больных с метастазами в один орган составляет 7 месяцев, в два – 4 месяца, а в три и более – всего лишь 2 месяца. Относительно благоприятный прогноз может наблюдаться в случае изолированных метастазов в кожу, мягкие ткани и нерегионарные лимфоузлы, промежуточный прогноз – при метастазах в легкие и однозначно неблагоприятный – при поражении печени, головного мозга или при любой локализации метастазов с повышением ЛДГ в сыворотке крови [4].

Из-за высокой активности первичной меланомы, ее регионарного метастазирования, а также способности к диссеминации по коже и к висцеральному отдаленному метастазированию, меланома кожи несомненно требует

комплексного лечения и индивидуального подхода в разработке лечебной тактики в каждом конкретном случае, что делает актуальной проблему поиска эффективных подходов в лечении больных с IV стадией меланомы кожи.

АНАЛИЗ ПРИМЕНЕНИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ОТДАЛЕННЫХ МЕТАСТАЗОВ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

Хирургические методы лечения отдаленных метастазов меланомы кожи могут преследовать две основные цели:

1. полное удаления солитарных или единичных метастазов;
2. симптоматическое хирургическое лечение для восстановления функций органов и систем, нарушенных в результате метастазов меланомы.

В первом случае, четко представляя необходимость комплексного подхода в лечении отдаленных метастазов меланомы кожи, существует необходимость в определении значения хирургического метода лечения у данной категории больных при различных вариантах и комбинациях лекарственного (химиотерапия, иммунотерапия, таргетная терапия) и лучевого лечения.

Это диктуется тем, что в связи с появлением новых противоопухолевых лекарств, лечения IV стадии меланомы кожи на данный момент до конца не имеет четкого стандарта. Существуют практические рекомендации RUSSCO для лечения диссеминированной меланомы кожи, которые предлагают для первой линии терапии цитостатики (дакарбазин, темозоломид, фотемустин и др.), а для всех пациентов с положительным BRAF V600 статусом – ингибиторы BRAF-киназы (вемурафениб или дабрафениб).

В мае 2016 г. в РФ для второй линии лечения пациентов с метастатической меланомой зарегистрирован иммуноонкологический препарат ипилимумаб. При объективном ответе солитарных или единичных метастазов меланомы кожи на тот или иной метод системной терапии возможно рассмотреть хирургическое удаление подвергшихся длительной стабилизации или регрессии метастазов у больных с удовлетворительным соматическим статусом [5]. Однако до настоящего времени ведутся споры о предпочтительности комбинированного (системная терапия + хирургия) или только консервативного лечения у больных с отдаленными метастазами меланомы.

Системная терапия диссеминированной меланомы кожи по-прежнему у многих онкологов традиционно ассоциируется с редкими и не продолжительными эффектами, ограниченным влиянием на выживание и токсичностью.

Вместе с тем, имеются сведения о том, что полное хирургическое удаление метастатического очага замедляет прогрессирование меланомы, прерывая каскад, ассоциированный с выбросом из метастазов в системный кровоток опухолевых клеток, что приводит к уменьшению вероятности появления новых метастазов. Этот факт, по мнению ряда авторов, делает хирургический компонент наиболее эффективным методом лечения меланомы с отдаленными метастазами [6, 7].

В отличие от системной терапии с помощью хирургии можно полностью удалить метастаз размером от 2,0 см и более. Хирургическое удаление метастаза может относительно быстро восстановить иммунную систему, ингибируемую токсинами и другими супрессорными факторами опухолевого роста [8]. К этому можно добавить тот факт, что большая часть пациентов с диссеминированной меланомой кожи лучше переносит хирургическое вмешательство, чем курсы системной терапии.

С другой стороны, ряд авторов считает хирургическое лечение IV стадии меланомы кожи малоэффективным, так как существуют данные о циркуляции опухолевых клеток в кровотоке и связанное с этим дальнейшее метастазирование и возможный рецидив удаленных метастазов [9].

Роль хирургического метода лечения не имеет однозначной оценки, так как его эффективность оценивается на фоне применения тех или иных терапевтических препаратов, которые также воздействуют на общую эффективность комплексного лечения. В настоящее время в арсенале онкологов появились новые средства системной терапии (таргетные препараты и ингибиторы контрольных точек иммунитета), в значительной степени способные улучшить эффективность хирургических методов лечения. Меланома кожи, включающая метастазы в кожу, мягкие ткани и не регионарные лимфоузлы, занимает около 40% от пациентов с IV стадией заболевания (M1a). У данной категории пациентов медиана выживаемости после успешного хирургического лечения составляет 40 меся-

цев (по сравнению с 6 месяцами у пациентов без удаления метастазов [10]), что полностью оправдывает хирургическую тактику лечения у данной категории пациентов. Операция должна быть выполнена на начальном этапе диссеминации, то есть при отсутствии множественных метастазов в кожу и распространения метастазов на несколько групп лимфатических узлов. Как правило, пациенты с метастазами в лимфатические узлы и мягкие ткани характеризуются более лучшим прогнозом по сравнению с больными с висцеральными метастазами [9].

Меланома кожи IV стадии (M1b) характеризуется отдаленными метастазами в легкие, что составляет 12–36% всех висцеральных метастазов меланомы. Медиана выживаемости после хирургического лечения метастазов в легкие составляет 32 месяца, а для пациентов, получивших только консервативные методы лечения, составляет всего лишь 13 месяцев [11, 12].

Меланома IV стадии (M1c) чаще всего представлена метастазами в печень (15–20% от всех метастазов меланомы кожи) и намного реже – метастазами в желудочно-кишечный тракт – 2–4%. Имеются данные, что при хирургическом удалении метастазов медиана выживаемости увеличивается до 24 месяцев, по сравнению с консервативным лечением (медиана выживаемости 12 месяцев) [13].

По данным Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) (1988–2006 г.), из 4 229 пациентов с IV стадией меланомы кожи 33,6% пациентов перенесли удаление метастазов и имели лучшую медиану выживаемости и 5-летнюю выживаемость по сравнению с пациентами, получившими только консервативное лечение (12 месяцев против 5 месяцев и 16% против 7% соответственно) [14].

Вышеприведенные данные кажутся весьма оптимистическими, так как медиана и 5-летняя выживаемость пациентов, перенесших хирургическое лечение метастазов, превышает данные показатели при консервативном лечении практически в 2 раза. Однако такие показатели являются не совсем «корректными» по отношению к общей ситуации лечения метастатической меланомы. Это объясняется строгим отбором, основанным на показателях лабораторных и инструментальных исследований пациентов перед назначением хирургического лечения. Только те пациенты, у которых определяются некоторые предпосылки к успешному лечению хирургическим путем, допускаются до операции, что делает статистику выживаемости после операции по сравнению со статистикой выживаемости при консервативном лечении довольно неоднозначной. Примером могут послужить следующие данные: из 1 750 пациентов с метастазами меланомы кожи в печень, проходивших лечение в John Wayne Cancer Institute (JWCI) и Sydney Melanoma Unit, только 35 пациентов (2,0%) были допущены до операции [15].

Вместе с этим, в научной литературе имеются также данные о нецелесообразности хирургического удаления

отдаленных метастазов меланомы кожи вследствие достаточно низкой эффективности, сопоставимой с эффективностью системной терапии. Исследуя группы больных, получивших хирургическое и терапевтическое лечение отдаленных метастазов меланомы кожи, было установлено, что двухлетняя выживаемость в обеих группах пациентов была практически одинаковой и составила 10–20% [4].

Отмечено также, что результат хирургического вмешательства при метастатической меланоме зависит от количества метастазов. Так, из 77 пациентов с меланомой IV стадии (28 пациентов с IVA, 15 пациентов с IVB и 34 пациента с IVC стадией) с множественными метастазами имели 5-летнюю выживаемость 0%, в то время как пациенты с единичными метастазами – 12%. Также, имелась разница в прогнозе в зависимости от объема операции: у пациентов с полным удалением метастазов 5-летняя выживаемость составила 15%, в то время, как у пациентов с неполным их удалением составила только 4% [16].

Все вышеперечисленные данные свидетельствуют как об определенных успехах хирургического лечения отдаленных метастазов меланомы кожи, так и о его недостатках. Успешный исход хирургического компонента и увеличение 5-летней выживаемости по сравнению с консервативными методами лечения во многом зависят от индивидуальных особенностей течения меланомы: количества метастазов, соматического состояния больного и от эффекта ранее проводимой системной терапии, при необходимости, с лучевой терапией. Приведенные выше данные были получены у больных, получивших комплексную терапию с применением достаточно давно известных химиотерапевтических препаратов, таких как дакарбазин, цисплатин и др.

В настоящее время в лечении метастатической меланомы появились новые препараты, улучшающие результат лекарственной терапии и создающие возможность использования хирургических методов лечения у пациентов, которым ранее нельзя было проводить его в силу распространенности метастазов и тяжести состояния. Одним из таких методов является метод изолированной регионарной перфузии – хирургической процедуры, позволяющей изолировать от общего кровотока определенный анатомический регион с первичной опухолью или ее метастазами и проводить в нём химиотерапию высокими, системно непереносимыми дозами цитостатических препаратов [17].

КОМПЛЕКСНОЕ ЛЕЧЕНИЕ С ПРИМЕНЕНИЕМ НОВЕЙШИХ ПРЕПАРАТОВ

В последние годы FDA USA утвердила ряд новых лекарственных препаратов иммунотерапевтического профиля – ипилимумаб, ниволимаб и пембролизумаб, и таргетных препаратов – вемурафениб и дабрафениб [18].

Указанные выше препараты статистически улучшили эффективность лекарственного лечения диссеминированной меланомы кожи, открывая новые потенциальные возможности использования комбинированного лечения: хирургическая операция на фоне проводимой таргетной и (или) иммунной терапии [19].

Большинство новых стратегий комбинированного лечения пациентов с метастатической меланомой кожи на данный момент находятся в стадии клинических исследований.

Однако уже сейчас имеется ряд опубликованных клинических примеров, показывающих эффективность хирургического метода лечения меланомы на фоне предоперационного применения ипилимумаба, дабрафениба и вемурафениба, заключающегося в уменьшении послеоперационного рецидивирования и снижении риска появления новых метастазов [20]. Так, приводятся данные о пациенте с диссеминированной меланомой кожи с метастазами в печень и легкие. После курса ипилимумаба наблюдалась регрессия метастазов в легкие, но при этом параллельно отмечалась прогрессия метастаза в правой доле печени с 4,0 см до 7 см. Пациент перенес резекцию печени. Далее после операции отмечалась дальнейшая регрессия легочных метастазов и отсутствие рецидивирования метастазов в печени в течение 9 месяцев наблюдения (дальнейшее наблюдение за пациентом авторами не описывается) [21]. Другому пациенту было произведено иссечение меланомы кожи правой ушной раковины с шейной лимфодиссекцией. Через два месяца у данного пациента были выявлены метастазы в легкие, селезенку и в стенку прямой кишки. Проведена иммунотерапия ипилимумабом, после которой отметилась регрессия метастазов в легкие и селезенку. Метастазы в прямой кишке регрессии не подверглись. Была произведена низкая передняя резекция прямой кишки. После операции наблюдается полная регрессия в течение 16 месяцев (дальнейшее наблюдение за пациентом не описывается) [22].

Другой пациент 47 лет с узловой меланомой кожи правого плеча с множественными метастазами в правые подмышечные лимфоузлы. Размер конгломерата метастатических лимфоузлов составил 15,0x15,0 см. Из-за своих больших размеров, фиксации к грудной клетке, воспаления прилежащей кожи случай был признан неоперабельным. При биопсии опухоли была обнаружена активирующая мутация в гене BRAF V600E. Пациент прошел 28-дневный курс таргетной терапии вемурафенибом. Контрольное обследование показало частичную регрессию: размер опухолевого конгломерата уменьшился до 8,0x8,0 см. Была выполнена операция по удалению опухоли с пластикой дефекта кожи местными тканями, далее пациент прошел курс послеоперационной лучевой терапии. В течение 10 месяцев после операции пациент находился в состоянии ремиссии [23].

СИМПТОМАТИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМЫ

Если вопрос о роли хирургического лечения метастазов меланомы кожи в настоящее время не имеет однозначного ответа, то использование хирургических методов с целью паллиативного лечения, в случае нарушения метастазами жизненно важных функций органов и систем, не подвергается сомнению и является вынужденной лечебной тактикой, которую наглядно демонстрируют следующие клинические наблюдения различных авторов. Так, например, описан пациент с метастазами меланомы в стенку подвздошной кишки, проявляющимися тошнотой, рвотой и болями в животе – кишечной инвагинацией. При лапароскопии были обнаружены множественные внутрипросветные метастазы по всей длине тонкой кишки, что препятствовало её полному удалению. Только небольшой участок подвздошной кишки с самой большой опухолью мог быть резецирован. Решено было провести паллиативную операцию по восстановлению кишечной проходимости. Был резецирован участок подвздошной кишки длиной 20 см с последующей илеостомой в конец. Далее была проведена повторная эндохирургическая операция с репозицией по удалению 4 метастазов в тонкой кишке во избежание дальнейшей инвагинации. Поскольку пациент оказался BRAF–отрицательный, дальнейшее лечение было проведено посредством монотерапии дакарбазином. Пациент умер через 8 месяцев после второй операции из-за метастазирования в головной мозг, на фоне которого получал иммунотерапию ипилимумабом [24].

Также, в литературе имеется описание клинического случая у пациента с эндобронхиальными метастазами из аноректальной меланомы. Через жесткий бронхоскоп добились реканализации трахеи и бронхов путем удаления плазменным лазером экзофитных метастазов. Также была хирургически удалена опухоль прямой кишки. Далее пациент был переведен на паллиативную терапию дакарбазином. Удаление метастазов в трахею и бронхи позволило избежать смерти пациента от удушья и ухудшения его состояния на фоне гипоксии [25].

Приведем ещё два клинических случая, показывающие актуальность паллиативной хирургии у больных метастатической меланомой кожи.

Имеются данные о пациенте с диссеминированной меланомой кожи правой голени с метастазами в стенку тонкой кишки (опухолевый конгломерат в 8,0 см, вызывающий механическую обструкцию кишки). Была проведена паллиативная резекция тонкой кишки с последующим анастомозом в конец. Через 3 месяца после операции пациент погиб от кровоизлияния в головной мозг на фоне церебральных метастазов [26].

В другом исследовании приводятся данные о пациенте с диссеминированной меланомой передней брюшной стенки. Больной имел метастазы в правое легкое, печень, стенку тонкой кишки и подмышечные лимфоузлы. На фоне внезапно возникшего активного кишечного кровотечения по жизненным показаниям пациенту была выполнена резекция тонкой кишки (с удалением 30 см пораженной тонкой кишки с 15 регионарными лимфатическими узлами). У пациента в опухоли не было обнаружено мутации в гене BRAF, проводилась иммунотерапия ипилимумабом, которая не дала положительных результатов, и на фоне возобновляющихся кровотечений пациент погиб от сердечной недостаточности [26]. В обоих приведенных случаях операция была проведена с целью улучшения местного контроля симптомов и прогноза. Хирургическое лечение данной группы больных было выполнено с симптоматической целью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хирургический метод может в некоторых клинических ситуациях оказаться полезной и важной опцией комбинированного или комплексного лечения метастатической меланомы кожи, так как в ряде случаев только хирургия может продлить жизнь и облегчить состояние пациента.

В настоящее время, в связи с началом применения современных иммуноонкологических и таргетных препаратов, многие ранее неоперабельные случаи меланомы (солитарные или единичные метастазы во внутренние органы) смогут перейти в категорию операбельных, например при регрессии больших метастазов в мягкие ткани и лимфоузлы или солитарного метастаза одного органа после системной противоопухолевой терапии, что может повысить эффективность лечения у больных с данной злокачественной опухолью.

Паллиативная хирургия является методом выбора лечения у больных с отдаленными метастазами меланомы кожи и может быть целесообразна и полезна при опухолях, приводящих к нарушению функций жизненно важных органов.

Дальнейшее развитие хирургии для больных с отдаленными метастазами меланомы кожи требует разработки новых комплексных подходов лечения с применением новых эффективных лекарственных препаратов для иммуно- и таргетной терапии. Поиск новых и эффективных подходов к лечению метастатической меланомы ведется давно и продолжается по сегодняшний день. Агрессивность меланомы значительно затрудняет достижение цели, но подчеркивает необходимость дальнейших исследований в этом по-прежнему сложном разделе современной онкологии.

ЛИТЕРАТУРА • REFERENCES

- Torre L.A., Bray F., Siegel R.L., Ferlay J., Lortet-Tieulent J., Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2015 Mar; 65(2):87–108.
- Balch C.M., Gershenwald J.E., Soong S.J., et al. Final version of 2009AJCC melanoma staging and classification. *J Clin Oncol.* 2009; 27(36):6199–6206.
- Thompson J.F., Morton D.L., Balch C.M., et al. Surgical excision of distant melanoma metastases. In: Balch C.M., editor. *Cutaneous Melanoma*. St. Louis: Quality Medical Publishing; 2009.
- Михайлова И. Н., Шубина И. Ж., Титов К. С., Мамедова Л. Т. Химиоиммуноterapia онкологических больных // Вопросы онкологии.– 2015.–№ 5.– С. 716–718.
Mikhaylova I. N., Choubina I. Zh., Titov K. S., Mamedova L. T. Himioimmunoterapiya of oncological patients//Questions of oncology.– 2015.–№ 5.– Page 716–718.
- Демидов Л. В., Булавина И. С., Гладков О. А., Зинькевич М. В., Марочко А. Ю., Новик А. В. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи // Злокачественные опухоли.– 2015.– № 4, спецвыпуск.– С. 162–170.
Demidov L. V., Bulavina I. S., Gladkov O. A., Zinkevich M. V., Marochko A. Yu., Novick A. V. et al. Practical recommendations about medicinal treatment of a melanoma of skin//Malignant tumors.– 2015.– No. 4, special issue.– Page 162–170.
- Batus M., Waheed S., Ruby C., Petersen L., Bines S.D., Kaufman H.L.: Optimal management of metastatic melanoma: current strategies and future directions. *Am J Clin Dermatol* 14: 179–194, 2013.
- Karakousis C. Et al. Local recurrence in malignant melanoma: Long-term results of the multi institutional randomized surgical trial // *Ann. Surg. Oncol.*– 1996.– Vol.3.– P. 440.
- Anna M. Leung, MD, Surgical Oncology Fellow, Danielle M. Hari, MD. Surgery for Distant Melanoma Metastasis. *Cancer J.* 2012 Mar; 18(2): 176–184.
- Clawson G.A., Kimchi E., Patrick S.D., Xin P., Harouaka R., Zheng S., Berg A., Schell T., Staveley-O’Carroll K.F., Neves R.I., Mosca P.J., Thiboutot D. Circulating tumor cells in melanoma patients. *PLoS One.* 2012; 7(7): e41052.
- Wasif N., Bagaria S.P., Ray P., Morton D.L. Does metastasectomy improve survival in patients with Stage IV melanoma? A cancer registry analysis of outcomes. *J Surg Oncol.* 2011 Aug 1;104(2):111–5.
- Younes R., Abrao F.C., Gross J. Pulmonary metastasectomy for malignant melanoma: prognostic factors for long-term survival. *Melanoma Res.* 2013 Aug; 23 (4):307–11.
- Neuman H.B., Patel ., Hanlon C., Wolchok J.D., Houghton A.N., Coit D.G. Stage-IV melanoma and pulmonary metastases: factors predictive of survival. *Ann Surg Oncol.* 2007 Oct; 14 (10):2847–53.
- Doussot A., Nardin C., Takaki H., Litchman T.D., D’Angelica M.I., Jarnagin W.R., Postow M.A., Erinjeri J.P., Kingham T.P. Liver resection and ablation for metastatic melanoma: A single center experience. *J Surg Oncol.* 2015 Jun;111(8): p. 962–8.
- Nabil Wasif, MD, Sanjay P Bagaria, MD, Partha Ray, MD, and Donald L Morton, MD, FACS. Does metastasectomy improve survival in patients with Stage IV melanoma? A cancer registry analysis of outcomes. *Surg Oncol.* Author manuscript; available in PMC2012 Aug 1.
- Rose DM, Essner R, Hughes TM, et al. Surgical resection for metastatic melanoma to the liver: the John Wayne Cancer Institute and Sydney Melanoma Unit experience. *Arch Surg.* 2001; 136:950–955.
- Bożena Cybulska-Stopa, Marta Skoczek, Marek Ziobro, Tomasz Świtaj, Sławomir Falkowski, Tadeusz Morysiński, Marcin Hetnał, Ida Cedrych, and Piotr Rutkowski. Results of systemic treatment of cutaneous melanoma in inoperable stage III and IV. *Contemp Oncol (Pozn).* 2013; 16(6): 532–545.
- Петроченко Н. С. «Изолированная перфузия конечностей с гипертермией у больных с местно-диссеминированной меланомой кожи и саркомами мягких тканей». Москва.– дисс. к.м.н., 2015.
Petrochenko N. S. «The isolated perfusion of extremities with a hyperthermia at patients with a local disseminirovannoy a melanoma of skin and sarcomas of soft fabrics». Moscow.– yew. Candidates of Medical Science., 2015.
- Jason J. Luke corresponding author and F. Stephen Hodi. Ipilimumab, Vemurafenib, Dabrafenib, and Trametinib: Synergistic Competitors in the Clinical Management of BRAF

- Mutant Malignant Melanoma. *Oncologist*. 2013 Jun; 18(6): p. 717–725.
19. Eggermont A.M., Chiarion-Sileni V., Grob J.J., Dummer R., Wolchok J.D., Schmidt H., Hamid O. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015 May;16 (5): p. 522–30.
 20. Shachar Laks, Kevin A Brueske, and Eddy C Hsueh. Neoadjuvant treatment of melanoma: case reports and review. *Exp Hematol Oncol*. 2013; 2:30.
 21. Baker J.J., Stitzenberg K.B., Collichio F.A., Meyers M.O., Ollila D.W. Systematic review: surgery for patients with metastatic melanoma during active treatment with ipilimumab. *Am Surg*. 2014 Aug; 80(8):805–10.
 22. Fadaki N., Cardona-Huerta S., Martineau L., Thummala S., Cheng S.T., Bunker S.R. et al. Inoperable bulky melanoma responds to neoadjuvant therapy with vemurafenib. *BMJ Case Rep*. 2012; p.22.
 23. Koers K., Francken A.B., Haanen J.B., Woerdeman L.A., von der Hage J.A. Vemurafenib as neoadjuvant treatment for unresectable regional metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 2013;31(16): e251–3.
 24. Shenoy S., Cassim R. Metastatic melanoma to the gastrointestinal tract: role of surgery as palliative treatment. *W V Med J*. 2013; 109(January–February (1)): p. 30–33.
 25. Szynglarewicz B., Ekiert M., Forgacz J., Halon A., Skalik R., Matkowski R. The role of surgery in the treatment of colorectal metastases from primary skin melanoma. *Colorectal Dis*. 2012;14(June (6)): p. 305–e311.
 26. Angelica Conversano, Simona Macina, Rocco Indelicato, Domenico Lacavalla, and Dario D’Abbicco. Gastrointestinal bleeding as presentation of small bowel metastases of malignant melanoma: Is surgery a good choice? *Int J Surg Case Rep*. 2014; 5(10): p. 774–778.