

Г.В. Бондар, Ю.В. Думанский, О.В. Кайряк, Н.Ю. Лисовская, В.В. Савицкая,  
А.А. Айман, Я.В. Чуприна

## ПРИМЕНЕНИЕ ТАКСАНОВ И ПРЕПАРАТОВ ПЛАТИНЫ В ХИМИОТЕРАПИИ ДИССЕМИНИРОВАННОЙ МЕЛАНОМЫ

Донецкий областной противоопухолевый центр, Украина

**Реферат.** В данной работе проведена оценка эффективности платино- и таксансодержащей химиотерапии в лечении диссеминированной меланомы у 22 пациентов, проходивших лечение в Донецком противоопухолевом центре в 2010-2013 гг. Применение платино- и таксансодержащей химиотерапии у пациентов с диссеминированной меланомой позволило добиться объективного ответа на лечение у 40,9 % пациентов, при этом достигнут стойкий и длительный эффект у пациентов с полной (до 26 месяцев) и частичной (до 14 месяцев) регрессией на момент анализа. Полученные обнадеживающие результаты лечения столь тяжелой группы больных с метастатической меланомой позволяют подумать о перспективе применения препаратов платины в сочетании с таксанами при лечении пациентов с более ранними стадиями опухолевого процесса (II и III). Однако дальнейшее изучение этой проблемы требует проведения проспективных рандомизированных исследований.

**Ключевые слова:** диссеминированная меланома, химиотерапия, таксаны, препараты платины

Меланома является одной из "проблемных" злокачественных опухолей в современной онкологии, так как характеризуется высокой пролиферативной активностью, способностью к метастазированию и иммуногенностью. Статистика выживаемости при диссеминированной меланоме крайне неутешительна: продолжительность жизни больных колеблется от 6 до 9 месяцев, 5-летняя выживаемость меньше 5 %. Однако у пациентов, пролеченных с хорошим ответом на лечение, показатель 5-летней выживаемости может достигать, по различным данным, 33-47 % [4]. Стандартом химиотерапевтического лечения меланомы на Украине является применение дакарбазина в монорежиме или в составе полихимиотерапии [6]. Вместе с тем, в ряде рандомизированных исследований отмечена минимальная или умеренная эффективность данного препарата [3, 8]. Медиана продолжительности жизни до прогрессирования при использовании дакарбазина в монорежиме варьировала от 1,5 до 1,6 месяца [3, 13]. После 2005 года начали изучать активность антитубулиновых агентов (таксотера, паклитаксела) при меланоме и получили обнадеживающие результаты по их эффективности - до 18 % объективных ответов в монорежиме и до 45 % - в сочетании с препаратами платины [3, 11]. Современные исследования показывают еще более высокую активность препаратов таксанового ряда на белковом носителе (наб-паклитаксел) в лечении метастатической меланомы: 76 % общей эффективности, причем 32 % - полных регрессий и 44 % - частичных регрессий [13]. Иммунотерапия интерферонами и интерлейкином даже в высокодозовом варианте оказывается менее эф-

фективной и более токсичной [7, 16]. Молекулярно-генетические исследования продемонстрировали, что в подавляющем большинстве случаев меланом активируется сигнальный каскад RAF. Показано также, что пролиферация и выживание клеток меланомы зависят от активации этого сигнального пути [12]. Основной молекулярной характеристикой опухолевой клетки, отличающей её генотип от дифференцированной нормальной, является генетическая нестабильность. Злокачественная трансформация активирует гены, сайленсированные в дифференцированной структурной единице ткани. Поэтому генотип клетки опухоли имеет очень много общего с генотипом эмбриональных, стволовых клеток и активированных клеток иммунной системы. Генетическая нестабильность при опухолевом росте во многом определяется поведением регуляторных единиц генома, относящихся к повторяющимся последовательностям - SINE и LINE элементам. В настоящее время в этой области ведутся интенсивные исследования для уточнения деталей механизма генетического импринтинга и реактивации молчащих в норме генов с целью поиска новых молекулярных мишеней для таргетной терапии. Вместе с тем клиническую апробацию проходят лекарственные препараты, полученные на основании уже изученных, патогномоничных для опухолевого роста инверсий в сигнальных каскадах и системе ангиогенеза. Одним из хорошо изученных сигнальных каскадов, рекрутированных при меланобластоме, является RAS - RAF - MAP - ERK сигнальный путь. Смыслом и целью любого сигнального каскада является передача информации с поверхности клетки во внутриклеточный, а зачастую и в ядерный компартмент. Основными "действующими лицами" сигнальных каскадов являются киназы, которые передают сигнал активации по цепочке. RAS белок, впервые описанный при саркомах, является одним из белков-онкогенов. Семейство RAF протеинов задействовано в фосфорилировании митоген-активированных MAP киназ. Термин "митоген" в данном случае используется более широко, включая факторы роста, гормоны и нейротрансмиттеры. Мутация BRAF 7q34V600 приводит к замене глицина на валин, следствием чего является аномальная активация киназы.

Следующая за ней по цепочке ERK киназа, транслоцируясь в ядро, активирует транскрипционные факторы. Чаще всего фактором, активирующим следующие за ним киназы, как мяч в эстафете, является фосфорилирование. Фосфо-

рируется преимущественно одна из аминокислот, чаще всего тирозин, хотя MAP киназа относится к семейству серин-треониновых киназ. Любопытно, что тирозин ассоциирован с центрами наибольшей иммуногенности антигенов. Так как взаимодействие рецептор-лиганд осуществляется по стереохимическим законам, данная закономерность является отражением эволюционного пути становления фенотипа клеточной поверхности активированной клетки.

Вместе с тем данный сигнальный каскад не является абсолютно однозначным, так как различные изоформы белков, полученных в результате альтернативного сплайсинга, по-разному влияют на конечный результат, приводя к появлению аномальных интерактивных белково-белковых и белково-нуклеиновых взаимодействий.

В связи с вышесказанным разработаны и применяются ряд таргетных препаратов при меланоме: сорафениб ингибирует активность киназы RAF, вемуруфениб блокирует функции BRAF-белков с мутацией V600E [15, 17]. Однако при всей многообещающей эффективности биотерапии применение ее ограничено необходимостью длительного использования, наличием серьезных побочных действий, не менее, чем у химиотерапии, ухудшающих качество жизни пациентов, и экономической стороной - высокая стоимость лечения значительно ограничивает его применение в широкой клинической практике для лечения метастатической меланомы [5, 9, 15]. Вышеизложенное является стимулом для поиска новых комбинаций лекарственных средств при этом заболевании.

Целью исследования явилась оценка эффективности платино- и таксансодержащей полихимиотерапии в лечении пациентов с диссеминированной меланомой.

#### М а т е р и а л и м е т о д ы

Критериями включения в исследование пациентов явилось наличие у них впервые выявленной первичной или прогрессирующей диссеминированной меланомы, отсутствие предшествующей химиотерапии по поводу прогрессирования заболевания. Условием включения пациентов в исследование являлось удовлетворительное общее состояние пациентов (ECOG 0-2балла). В исследование включено 22 пациента, проходивших лечение в Донецком областном противоопухолевом центре в 2010-2013 гг. Для лечения использована известная комбинация химиопрепаратов: паклитаксел в курсовой дозе 175мг/м<sup>2</sup> (или доцетаксел 75мг/м<sup>2</sup>) с цисплатином 75мг/м<sup>2</sup> (или карбоплатином AUC 5-7) один раз в три недели, либо модификация этой схемы химиотерапии еженедельным введением препаратов. Часть пациентов (36,4 %) получали интерферонотерапию на фоне химиотерапии и в промежутках между курсами: для иммунотерапии использовали низкие дозы интерферона альфа-2 (3-6 млн 3 раза в неделю) непрерывно и длительно. Гормонотерапию антиэстрогенами получали 5 пациентов (22,7 %). Доля пациентов, получавших и иммуно- и гормонотерапию на фоне полихимиотерапии (ПХТ), составила 13,6 %. Лучевую терапию в виде предоперационных интенсивных

курсов получало 13 (59,1 %) больных, послеоперационную - 3 пациента (13,6 %) и паллиативную лучевую терапию на головной мозг - 4 пациента (18,1 %). Повторное оперативное вмешательство по поводу прогрессирующей метастатической меланомы было предпринято у 10 пациентов (45,5 %). В изучаемой группе пациентов проанализировали следующие показатели: характер метастазирования (частота и локализация метастазов); количество курсов химиотерапии; частоту объективных ответов на лечение, по критериям ВОЗ, с применением правил RESIST для оценки эффекта; длительность ответа на лечение; фактическую продолжительность жизни. Оценивали наличие и степень выраженности побочных реакций.

#### Р е з у л ь т а т ы и о б с у ж д е н и е

Пациенты исследуемой группы распределялись в зависимости от локализации первичной опухоли следующим образом: благоприятная (на конечностях) - 22,7 % (у 5 пациентов), неблагоприятная (на коже головы, туловища) - 77,3 % (у 17 пациентов). По локализации метастатических опухолей в исследуемой группе больных преобладали органнотипные метастазы - в 59,1 % случаев, метастазы в лимфатические узлы - в 40,9 % случаев, реже внутрикожные метастазы и метастатическое поражение головного мозга - в 22,7 % случаев и еще реже метастатическое поражение костей - в 18,2 % случаев. Количество курсов проведенной химиотерапии варьировало от двух до восьми, в среднем - 4 курса. Всего проведено 81 курс химиотерапии, при этом выраженная токсичность в виде лейкопении 3-4 степени отмечена лишь в 4,9 % случаев. Другие токсические проявления (артралгии, нейропатии, тошнота) были умеренными и не приводили к отсрочке химиотерапии.

В результате анализа клинической эффективности лечения в изучаемой группе пациентов получены следующие данные: частота объективных ответов на химиотерапию по сумме полных и частичных регрессий составила 40,9 % (9 пациентов), при этом полная регрессия зарегистрирована у 3 пациентов (13,6 %), а частичная - у 6 пациентов (27,3 %). Частота стабилизаций процесса на фоне химиотерапии достигнута у 12 пациентов и составила 54,5 %. Прогрессирование болезни, несмотря на проводимую химиотерапию, отмечено у 1 пациента (4,6 %). На момент анализа получены следующие данные о продолжительности регрессии: средняя продолжительность полной регрессии составила 14,25 месяцев (от 6 до 26 месяцев), частичной регрессии - 9,4 месяца (от 7,5 до 14 месяцев); средняя длительность стабилизации опухолевого процесса составила 7,6 месяцев. Поскольку включение пациентов в исследование начато с августа 2010, то отдаленные результаты лечения по фактической выживаемости оценить пока не представляется возможным. В группе больных с достигнутой полной регрессией на момент исследования живы все пациенты, в группе с частичной регрессией опухоли умер один пациент (фактическая выживаемость 6 месяцев); в группе больных со стабилизацией процесса фактическая выживаемость составила 11,3 месяца.

Приводим несколько примеров.

Больная М., 1965 г.р. ИБ № 53337. Диагноз меланомы кожи спины установлен в 2009 году. После травмы "родинки" обратилась в больницу по месту жительства. При осмотре на коже спины над левой лопаткой пигментное образование до 8 мм, покрыто кровянистой коркой. 16.04.09 произведено широкое иссечение пигментного образования под внутривенным обезболиванием. ПГЗ и ИГХ № 21332-35: гистоструктура опухоли, по данным микроскопии и иммунофенотипирования (АЕ1-АЕ3, S100, НМВ45), соответствуют безпигментной меланоме с обширными полями некроза, третий уровень инвазии по Кларку. Послеоперационная рана зажила первичным и частично вторичным натяжением. 28.04.09 пациентка дополнительно обследована: рентгенография органов грудной полости - без патологии, УЗИ подмышечных и паховых лимфоузлов - в левой подмышечной области единичный увеличенный и структурно измененный лимфоузел 1,5x0,9см, остальные лимфоузлы не изменены. 29.04.09 консультирована онкологом ДОПЦ, выставлен диагноз: меланома кожи спины рТ3N1M0. Произведено УЗИ органов брюшной полости и маммография, патологии не выявлено. Пациентке рекомендовано повторное оперативное вмешательство. 20.05.09 после курса интенсивной лучевой терапии на послеоперационный рубец (суммарная облучающая доза (СОД) 24 Гр) и подмышечные лимфоузлы слева (СОД 19,5 Гр) произведено иссечение послеоперационного рубца и подмышечная лимфаденэктомия. Гистологически в удаленных препаратах опухолевых клеток не обнаружено. Пациентка получила 3 курса иммунохимиотерапии (дакарбазин по 400 мг ежедневно в течение 5 дней на фоне интерферона альфа-2 по 3 млн ежедневно в течение 10 дней) и затем находилась под наблюдением. В августе 2010 при контрольной рентгенографии заподозрены метастазы в легкие; при спиральной компьютерной томографии (СКТ) 26.08.10 подтверждены очаговые изменения в обоих легких от 0,5 см до 1,2 см в диаметре, другой патологии в органах грудной и брюшной полостей не выявлено. Пациентке в связи с прогрессирующим болезнью начата химиотерапия препаратами цисплатин в курсовой дозе 75мг/м<sup>2</sup> и паклитаксел 175мг/м<sup>2</sup>. Пациентке проведено 6 курсов химиотерапии с интервалом 3 недели на фоне иммунотерапии интерфероном альфа-2 по 6 млн 3 раза в неделю. Токсичность терапии 1-2 степени. Клиническая эффективность, по данным СКТ от 17.03.11, - частичная регрессия (уменьшились количество и размеры очагов в легких; сохраняется три очага с максимальным размером 0,3 см). Пациентке продолжена монотерапия паклитакселом с еженедельным введением в дозе 80 мг/м<sup>2</sup>, интерферонотерапия в той же дозе. При контрольной СКТ 27.05.11 очаги в легких не визуализируются - зарегистрирована полная регрессия. Пациентка получала иммунохимиотерапию до 23.10.11, с тех пор находится под наблюдением. При контрольных СКТ 28.06.11, 07.10.11, 11.03.12, 01.08.12, 10.10.12 и 12.03.12 очаговой

патологии не выявлено. Длительность полной ремиссии на момент анализа составила 26 месяцев.

Больная Б., 1934 г.р. ИБ № 71395. Диагноз меланомы кожи спины установлен в октябре 2012 года в ДОПЦ. При осмотре онкологом выявлен пигментный невус на коже передней поверхности левой голени до 3 см в диаметре со множеством (8 образований) внутрикожных сателлитов размером до 0,8 см, в радиусе до 5см. Произведен мазок-отпечаток опухоли, ЦЗ № 23214-15 - подозрение на меланому. При дообследовании (УЗИ паховых лимфоузлов, органов брюшной полости, рентгенография грудной полости) отдаленных метастазов не обнаружено. Пациентка осмотрена консилиумом в составе академика Г.В. Бондаря, профессора Ю.В. Думанского, врачей-онкологов. Клинический диагноз у пациентки: меланома кожи левой голени III стадии (T4N0M0); рекомендовано ввиду наличия местно-распространенного процесса начать лечение с иммунохимиотерапии. Учитывая возраст пациентки (78 лет), ей проведено молекулярно-генетическое тестирование. В результате этого тестирования в эритроцитах выявлены 4 высокомолекулярные фрагменты ретротранспозона L1, являющегося предиктором высокой чувствительности к химиотерапии. Пациентке проведено 2 курса химиотерапии препаратами карбоплатин в курсовой дозе 5 АУС и паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup> на фоне иммунотерапии интроном А по 3 млн ежедневно в течение 10 дней (с 1-го по 10-й дни курса). Токсичность терапии 1 степени. Клиническая эффективность, по данным осмотра, - частичная регрессия. С 25.12.12 по 29.12.12 проведен курс интенсивной лучевой терапии на опухоль и внутрикожные метастазы (СОД 50 Гр) и 02.01.13 пациентка прооперирована - произведено удаление опухоли кожи голени, криодеструкция внутрикожных метастазов. ПГЗ № 836-39: меланобластома IV степени по Кларку, 4 мм по Бреслоу. Послеоперационная рана зажила первичным и частично вторичным натяжением. В послеоперационном периоде получила 3-й курс химиотерапии по той же схеме. Стекла гистологических препаратов консультированы в РОНЦ им. Н.Н. Блохина: ПГЗ № 836/13 - внутридермальные метастазы из эпителиоидных клеток, гистологическая картина регрессировавшей меланомы. При дообследовании пациентки отдаленных метастазов не выявлено, рекомендовано продолжить иммунохимиотерапию. Пациентке проведено еще два курса иммунохимиотерапии карбоплатином с паклитакселом, которые закончены 08.04.13. При контрольной СКТ 19.06.13 очаговой патологии и других признаков прогрессирующего не выявлено. Длительность полной ремиссии на момент анализа составила 6 месяцев.

Таким образом, по частоте объективных ответов на лечение в изучаемой популяции пациентов с метастатической меланомой получены достаточно хорошие результаты при применении платино- и таксансодержащей терапии. Повышение эффективности химиотерапии прогрессирующей меланомы при использовании таксанов, вероятно, связано с их механизмом действия. Противоопу-

холевый эффект таксотера и паклитаксела реализуется за счет воздействия на микротрубочки делящихся опухолевых клеток [14]. Учитывая, что для меланобластомы характерна полиплоидия опухолевых клеток [10, 18] (свойство, которое для многих опухолей коррелирует со злокачественностью и опухолевой прогрессией [18]), то антибулиновые агенты могут эффективно воздействовать на значительное количество ядерного субстрата. Поэтому таксаны, вероятно, с учетом их механизма действия, оказываются своего рода таргетными химиопрепаратами для полиплоидных клеток метастазирующей меланомы. Применение же препаратов с другим механизмом действия, например, антиметаболитов, оказывается малоэффективным и может приводить к увеличению скорости опухолевой прогрессии.

Отмечено также, что наибольшая длительность регрессии достигнута у пациентов с полным ответом на лечение, что согласуется с имеющимися в литературе данными о том, что длительность ремиссии зависит от выраженности эффекта и 5-летняя выживаемость при диссеминированной меланоме может достигать 33-47 % у пациентов, пролеченных с эффектом [1, 3]. Полученная средняя продолжительность регрессии у больных с полным и частичным эффектом от химиотерапии составила 11,8 месяцев, что несколько лучше имеющихся в литературе данных (от 3 до 6 месяцев при применении дакарбина).

Таким образом, применение платино- и таксансодержащей химиотерапии у пациентов с диссеминированной меланомой позволяет добиться хороших результатов лечения у значительной части пациентов (40,9 %), при этом стойкий и длительный эффект отмечен у пациентов с полной (до 26 месяцев) и частичной (до 14 месяцев) регрессией на момент анализа. Полученные обнадеживающие результаты лечения столь тяжелой группы больных с метастатической меланомой позволяют при отсутствии стандартов и четких рекомендаций по лечению пациентов с IV стадией меланомы [2] надеяться на эффективность такой терапии у этой категории пациентов и задуматься о возможности применения препаратов платины в сочетании с таксанами при лечении пациентов с более ранними стадиями опухолевого процесса (II и III), что должно быть еще более перспективным. Однако дальнейшее изучение этой проблемы требует проведения проспективных рандомизированных исследований.

G.V. Bondar, Yu.V. Dumanskiy, O.V. Kairyak, N.Yu. Lisovskaya, V.V. Savitzkaya, A.A. Aiman, Ya.V. Chuprina

### Use of Taxanes and Platinum Agents in Chemotherapy of Advanced Melanoma

This study has been devoted to assessment of effectiveness of platinum and taxanes containing chemotherapy for treatment of advanced melanoma in 22 patients treated at the Donetsk Anti-Tumor Center in 2010-2013. Use of platinum and taxanes containing chemotherapy for patients with IV stage melanoma has led to an objective response to treatment in 40.9 per cents of patients, while there has been

achieved persistent and lasting effect in patients with complete (up to 26 months) and partial (up to 14 months) regression at the moment of analysis. The obtained encouraging results of treatment of such a severe group of patients with metastatic melanoma make it possible to think about future use of platinum preparations combined with taxanes for treatment of patients with earlier stages of tumor (II and III). However, further study of this problem requires prospective randomized researches (Arch. Clin. Exp. Med. — 2013. — Vol.22, №1. — P. 20-24).

**Key words:** disseminated melanoma, chemotherapy, taxanes, platinum preparations

В.Г. Бондар, Ю.В. Думанський, О.В. Кайряк, Н.Ю. Лісовська, В.В. Савицька, А.А. Айман, Я.В. Чуприна

### Застосування таксанів та препаратів платини у хіміотерапії дисемінованої меланоми

У даній роботі проведена оцінка ефективності платино- та таксанвмісної хіміотерапії в лікуванні дисемінованої меланоми у 22 пацієнтів, які проходили лікування в Донецькому протипухлинному центрі у 2010-2013 рр. Застосування платино- та таксанвмісної хіміотерапії у пацієнтів з дисемінованою меланомою дозволило отримати об'єктивну відповідь на лікування у 40,9 % пацієнтів, при цьому досягнутий стійкий і тривалий ефект у пацієнтів з повною (до 26 місяців) і частковою (до 14 місяців) регресією на момент аналізу. Отримані обнадійливі результати лікування настільки важкої групи хворих з метастатичною меланомою дозволяють подумати про перспективу застосування препаратів платини в поєднанні з таксанами при лікуванні пацієнтів з більш ранніми стадіями пухлинного процесу (II і III). Однак подальше вивчення цієї проблеми вимагає проведення проспективних рандомізованих досліджень (Арх. клін. експ. мед. — 2013. — Т.22, №1. — С. 20-24).

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Закурдеева И.Г. Диссеминированная меланомы кожи (обзор литературы) / И.Г. Закурдеева, А.Ф. Цыб // Сибирский онкологический журнал. — 2011. — № 1 (43). — С. 70-76.
2. Минимальные клинические рекомендации Европейского общества медицинской онкологии (ESMO). — Москва. — 2011. — С. 294-297
3. Михнин А.Е. Злокачественная меланомы кожи: поиск стандартов лечения / А.Е. Михнин, А.С. Барчук // Практическая онкология. — 2001. — № 4 (8). — С. 69-72.
4. Носов Д.А. Возможности химиотерапии диссеминированной меланомы / Д.А. Носов, А.М. Гарин // Русский медицинский журнал. — 2013. — № 1. — С. 1-5.
5. Парсункова К.А. Цитокиновый профиль на фоне вакциотерапии у больных диссеминированной меланомы кожи / К.А. Парсункова, И.Н. Михайлова, Н.Н. Петенко [и др.] // Материалы Всероссийской научно-практической конференции "Опухоли кожи и мягких тканей". — С.-Пб. — 2009. — С. 31-34.
6. Стандарти діагностики і лікування онкологічних хворих. Наказ Міністерства охорони здоров'я України "Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю онкологія" від 17.09.2007 № 554.
7. Atkins M.B. High-dose recombinant interleukin-2 therapy for patients with metastatic melanoma: Analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993 / M.B. Atkins, M.T. Lotze, J.P. Dutcher [et al.] // J. Clin. Oncol. — 1999. — Vol. 17, No. 3. — P. 2105-2116.
8. Bedikian A.Y. Bcl-2 antisense (oblimersen sodium) plus dacarbazine in patients with advanced melanoma: The

- Oblimersen Melanoma Study Group / A.Y. Bedikian, M. Millward, H. Pehamberger [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24, No. 1. – P. 4738-4745.
9. *David F.* Double-Blind Randomized Phase 2 Study of the Combination of Sorafenib and Dacarbazine in Patients With Advanced Melanoma. A Report From the 11715 Study Group / F. David, Mc. Dermott, J.A. Sosman, [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26, No. 7. – P. 2178-2185.
  10. *Davis E.* Ectopic Tbx2 expression results in polyploidy and cisplatinresistance / E. Davis, H. Teng, B. Bilican [et al.] // *Oncogene.* – 2008. – Vol. 27, No. 7. – P. 976-984.
  11. *Gogas H.* The role of taxanes in the treatment of metastatic melanoma / H. Gogas, D. Bafaloukos, A.Y. Bedikian // *Melanoma research.* – 2004. – Vol. 14, No. 5. – P. 415-420.
  12. *Gollob J.A.* Role of Raf kinase in cancer. Therapeutic potential of targeting the Raf/MEK/ERK signal transduction / J.A. Gollob, S. Wilhelm, C. Carter [et al.] // *Pathway Semin.Oncol.* – 2006. – Vol. 33. – P. 392-406.
  13. *Hersh E.M.* Phase 3, randomized, open-label, multicenter trial of nab-paclitaxel (nab-P) versus dacarbazine (DTIC) in previously untreated patients with metastatic malignant melanoma (MMM) / E.M. Hersh // Presented at: Society for Melanoma Research Congress; Nov. 8-11, 2012; Hollywood, Calif.
  14. *Nilufer J.S.F.* Taxanes: Promising Anti-Cancer Drugs / J.S.F. Nilufer, D. Zhi, W. Ya-lan // *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention.* – 2011. – Vol. 12. – P. 837-851.
  15. *Ribas A.* Hepatotoxicity with Combination of Vemurafenib and Ipilimumab / A. Ribas, F. Stephen Hodi, M. Callahan [et al.] // *Engl. J. Med.* – 2013. – Vol. 368, No. 3. – P. 1365-1366.
  16. *Rosenberg S.A.* Treatment of 283 consecutive patients with metastatic melanoma or renal cancer using high dose bolus interleukin-2 / S.A. Rosenberg, J.C. Yang, S.L. Topalian [et al.] // *JAMA.* – 1994. – Vol. 271, No. 1. – P. 907-913.
  17. *Wilhelm S.* Discovery and development of sorafenib: A multikinase inhibitor for treating cancer / S. Wilhelm, C. Carter, M. Linch [et al.] // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2006. – Vol. 5. – P. 835-844.
  18. *Whang-Peng J.* Polyploidy in malignant melanoma / J. Whang-Peng, P. Chretien, T. Knutsen // *Cancer.* – 2006. – Vol. 25, Issue 5. – P. 1216-1223.

Надійшла до редакції: 26.07.2013 р.