

Влияние спонтанной регрессии опухоли на прогрессию меланомы

К.С. Титов^{1,2}, М.В. Сорокина¹, О.В. Паклина³, М.В. Киселевский⁴, С.С. Лебедев^{1,5}, А.В. Лунина¹

¹ГБУЗ г. Москвы «Московский многопрофильный научно-клинический центр им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, 5;

²ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов им. Патриса Лумумбы»; Россия, 117198 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 6;

³ГБУЗ г. Москвы «Московский клинический научно-практический центр им. А.С. Логинова Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 111123 Москва, шоссе Энтузиастов, 86;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

⁵ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России; Россия, 125993 Москва, ул. Баррикадная, 2/1, стр. 1

Контакты: Маргарита Викторовна Сорокина wwwdelicious@rambler.ru

Введение. Меланома кожи (МК) – злокачественная неэпителиальная опухоль из трансформированных меланоцитов с преимущественной локализацией на коже (более 90 % случаев). Согласно статистике за 2021 г., в России МК составила 1,82 % всех злокачественных новообразований взрослого населения и 12,65 % всех опухолей кожи. Отмечается неуклонный и ежегодный рост заболеваемости МК во всем мире, особенно в странах с населением преимущественно европеоидной расы. В России за последние 10 лет смертность от МК увеличилась на 17,6 %. МК – гетерогенная опухоль с высоким метастатическим потенциалом, вследствие чего, помимо стандартных клинических и патоморфологических прогностических факторов, выявление дополнительных факторов прогрессии и неблагоприятного прогноза заболевания остается актуальной и не решенной до конца проблемой современной онкологии.

Цель исследования – определить роль спонтанной регрессии опухоли при возникновении прогрессии МК на основе анализа данных литературы и их систематизации.

Результаты. Представленный обзор литературы отражает различные мировые данные исследователей о роли спонтанной регрессии МК при прогрессировании. Спонтанная регрессия МК представляет собой иммунологический процесс, при котором наблюдается исчезновение опухолевых клеток, что приводит к разделению опухоли на отдельные островки с промежуточными участками неопухолевой ткани. Механизм возникновения спонтанной регрессии первичной МК, как и ее прогностическая значимость, недостаточно понятен и изучен. Большинство исследователей в первую очередь связывают возникновение спонтанной регрессии меланомы с иммунным ответом, так как во всех случаях регрессии отмечалась лимфоцитарная инфильтрация опухоли. Наличие лимфоидной инфильтрации, а также количественное и качественное соотношение ее клеток имеют значение в развитии опухолевого процесса, влияют на эффективность иммунотерапии и являются в большей степени фактором благоприятного прогноза для пациента.

Заключение. Прогностическая роль спонтанной регрессии меланомы до сих пор остается нерешенным и спорным вопросом. Интересно то, что ряд исследований демонстрируют следующее: регрессия есть независимый предиктор прогрессирования МК.

Ключевые слова: меланома, риск рецидива, лимфоидная инфильтрация опухоли, регрессия меланомы, прогноз

Для цитирования: Титов К.С., Сорокина М.В., Паклина О.В. и др. Влияние спонтанной регрессии опухоли на прогрессию меланомы. Российский биотерапевтический журнал 2024;23(4):22–9.

DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2024-23-4-22-29>

The effect of spontaneous tumor regression on melanoma progression

Konstantin S. Titov^{1,2}, Margarita V. Sorokina¹, Oxana V. Paklina³, Mikhail V. Kiselevskiy⁴, Sergey S. Lebedev^{1,5}, Anastasia V. Lunina¹

¹S.P. Botkin Moscow Multidisciplinary Scientific and Clinical Center, Moscow Healthcare Department; 5 2nd Botkinsky Proezd, Moscow 125284, Russia;

²Patrice Lumumba Peoples' Friendship University of Russia; 6 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117198, Russia;

³A.S. Loginov Moscow Clinical Scientific Center, Moscow Healthcare Department; 86 Entuziastov Shosse, Moscow 111123, Russia;

⁴N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

⁵Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 2/1 Barricadnaya St., Moscow 125993, Russia

Contacts: Margarita Viktorovna Sorokina wwwdelicious@rambler.ru

Background. Skin melanoma (SM) is a malignant non-epithelial tumor of transformed melanocytes with predominant localization on the skin (more than 90 % of cases). According to statistics for 2021, SM in Russia accounted for 1.82 % of all malignant neoplasms of the adult population and 12.65 % of all skin tumors. There has been a steady and annual increase in the incidence of SM throughout the world, especially in countries with a predominantly Caucasian population. In Russia, over the past 10 years, mortality from SM has increased by 17.6 %. SM is a heterogeneous tumor with a high metastatic potential, because in addition to standard clinical and pathomorphological prognostic factors, the identification of additional factors of progression and unfavorable prognosis of the disease remains an urgent and unresolved problem of modern oncology.

Aim. To determine the role of spontaneous tumor regression in the occurrence of SM progression based on the analysis of literature data and their systematization.

Results. This literature review reflects various global research data on the role of spontaneous regression of SM in progression. Spontaneous regression of SM is an immunological process in which the disappearance of tumor cells is observed, which leads to the division of the tumor into separate islands with intermediate areas of non-tumor tissue. The mechanism of spontaneous regression of primary SM, as well as its prognostic significance, is not well understood and studied. Of course, most researchers primarily associate the occurrence of spontaneous regression of melanoma with an immune response, since lymphocytic infiltration of the tumor was noted in all cases of regression. The presence of lymphoid infiltration, as well as the quantitative and qualitative ratio of its cells, are important in the development of the tumor process, affect the effectiveness of immunotherapy and is to a greater extent a factor in a favorable prognosis.

Conclusion. The prognostic role of spontaneous melanoma regression is still an unresolved and controversial issue. Interestingly, a number of studies demonstrate that regression is an independent predictor of the progression of SM.

Keywords: melanoma, risk of recurrence, lymphoid infiltration of the tumor, regression of melanoma, prognosis

For citation: Titov K.S., Sorokina M.V., Paklina O.V. et al. The effect of spontaneous tumor regression on melanoma progression. *Rossiiskij bioterapevticeskij zurnal = Russian Journal of Biotherapy* 2024;23(4):22–9. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.17650/1726-9784-2024-23-4-22-29>

Введение

Развитием меланомы предопределяется 70,3 % смертельных исходов от всех онкологических заболеваний кожи [1, 2]. Отмечается ежегодный рост заболеваемости меланомой как в мире, так и в Российской Федерации [3]. Меланома является гетерогенной и агрессивной опухолью с высоким метастатическим потенциалом, потому выявление дополнительных факторов прогрессирования и неблагоприятного прогноза заболевания остается актуальной проблемой.

Известно, что меланома кожи (МК) — иммунгенная опухоль, т.е. она способна индуцировать противоопухолевый иммунный ответ, на что указывает прежде всего позитивный ответ на иммунотерапию, наличие лимфоидной инфильтрации вокруг опухолевых комплексов и внутри них в большинстве случаев, а также феномен частичной спонтанной регрессии (до 30 %). Полная регрессия первичной злокачественной меланомы — редкое явление, которое наблюдается в 0,22–0,27 % случаев [4]. Мнения о значении первичной регрессии для прогноза больных

меланомой противоречивы. С одной стороны, приводятся данные о частоте метастатического поражения на фоне полной регрессии первичного очага 4–10 %. С другой стороны, имеется информация о значительном увеличении случаев метастазирования тонкой меланомы с обширной (>50 %) регрессией [5]. Полная регрессия толстой первичной меланомы на фоне метастатического заболевания может предвещать плохой прогноз. В частности, Н. Khosravi и соавт. продемонстрировали случай полной регрессии толстой первичной злокачественной меланомы с быстрым развитием метастатического заболевания и смертью [6].

Цель нашего исследования — определить роль спонтанной регрессии опухоли при возникновении прогрессии МК на основе анализа данных литературы и их систематизации.

Механизм спонтанной регрессии меланомы

Механизм спонтанной регрессии опухоли до конца не изучен, иммунологические факторы считаются

ключевым аспектом этого процесса. Одно из возможных объяснений спонтанной регрессии — противоопухолевая активность цитотоксических Т-лимфоцитов, которая, однако, не проявляется в отношении метастазов меланомы [7]. Спонтанная регрессия меланомы может быть результатом аутоиммунных реакций, инициируемых цитотоксическими Т-лимфоцитами и естественными клетками-киллерами (NK-клетками) в ответ на опухолеассоциированные антигены. Большинство антигенов меланогенного пути, таких как гликопротеин 100 (gp100), меланома-ассоциированный антиген, распознаваемый Т-клетками 1 (MART-1), тирозиназа, распознаваемых цитотоксическими Т-лимфоцитами, экспрессируются как клетками меланомы, так и нормальными меланоцитами, что объясняет, почему спонтанная регрессия меланомы может быть результатом нескольких аутоиммунных реакций (вызывающих не только регрессию меланомы, но и витилиго — аутоиммунного заболевания, часто связанного с меланомой) [8]. У пациентов, которые получают лечение ингибиторами иммунных контрольных точек, развиваются схожие аутоиммунные реакции, которые коррелируют с лучшими терапевтическими результатами, что объясняет аутоиммунный характер спонтанной регрессии меланомы [9]. Витилиго, лейкодермия и регрессия меланомы, очевидно, имеют сходные механизмы, являясь следствием иммунного ответа против антигенов, общих для меланомных клеток и нормальных меланоцитов. У большинства пациентов как с витилиго, так и с меланомой обнаруживались меланоцит-специфические CD8⁺-Т-лимфоциты и лимфоидные инфильтраты на краях регрессии первичного опухолевого узла [10]. Таким образом, цитотоксические CD8⁺-Т-клетки рассматриваются как основные эффекторы, специфически распознающие опухолеассоциированные антигены, и их значительное присутствие в очагах меланомы при регрессии подтверждает участие данных клеток в иммуопосредованной регрессии [11]. Однако не все исследователи разделяют эту точку зрения, поскольку не удается выявить различий в инфильтрации CD8⁺-Т-клеток при сравнении групп с наличием или отсутствием регрессии опухоли либо регрессировавших и нерегрессировавших участков одних и тех же новообразований [12]. Такое расхождение результатов может быть связано как с различными параметрами оценки опухолинфильтрирующих лимфоцитов (tumor infiltrating lymphocytes — TILs), так и с анализом, проводимым на разных этапах регрессии, поэтому остается неясным, является ли инфильтрация CD8⁺-Т-клеток причиной или следствием регрессии опухоли [13]. Кроме CD8⁺-Т-клеток, CD56⁺-NK-клетки участвуют в механизме регрессии меланомы во время ранней фазы ее регрессии [14], что подтверждается активацией

NK-клеточных рецепторов в ложе опухоли и увеличением количества NK-клеток при регрессирующей меланоцитарных поражениях [15]. Эпидермальные клетки, в частности кератоциты, являются продуцентами хемокинов — лигандов хемокинов мотива C-X-C 9 и 10. Этот градиент хемокинов поддерживает непрерывную миграцию меланоцит-специфических эффекторных CD8⁺-Т-клеток. Хемокинзависимое рекрутирование и позиционирование CD8⁺-Т-клеток приводит к гибели как меланоцитов, так и клеток меланомы. Данные о В-клетках, инфильтрирующих регресс меланомы человека, ограничены, и их участие в этом процессе остается неясным. При этом наличие аутоантител к меланоцитам наблюдается у 80 % больных меланомой и у 83 % — витилиго [16]. Несомненно, что в механизме спонтанной регрессии остается недооцененной роль опухолинфильтрирующих макрофагов. На фоне воспалительной фазы происходит стимуляция местного ангиогенеза и рекрутирование макрофагов за счет продукции лейкоцитарных инфильтратов цитокинов и хемокинов. Привлеченные в эту область макрофаги активируются под воздействием провоспалительного микроокружения и начинают продуцировать токсичные свободные радикальные молекулы. Накопление свободных радикалов приводит к неспецифической гибели окружающих клеток, как опухолевых, так и нетрансформированных меланоцитов и кератоцитов и их замещению фиброзной тканью [17]. Вполне вероятно, что воспалительная фаза, сопровождаемая высвобождением медиаторов воспаления, формированием эктопических сосудов, способствует транслокации меланомных клеток в кровотоки и стимулирует метастазирование.

Регрессия меланомы представляет собой иммунологический процесс, при котором наблюдается спонтанное исчезновение опухолевых клеток, что приводит к разделению опухоли на отдельные островки с промежуточными участками неопухолевой ткани. Процесс регрессии меланомы подразделяют на 3 основные фазы. На ранней (воспалительной) фазе участок опухоли заполнен плотными лимфоцитарными инфильтратами с наличием гнезд меланоцитов. В промежуточной фазе регрессии наблюдается уменьшение или исчезновение опухоли в сосочковом слое дермы, а иногда и в вышележащем эпидермисе, поскольку опухоль заменяется лимфоцитами и фиброзом. На этой стадии отмечаются эктопические сосуды и пигментированные макрофаги. В поздней фазе регрессии наблюдается область выраженной регрессии с полным исчезновением опухоли, которая замещена плотной фиброзной тканью с сосудами и меланофагами, небольшим количеством или отсутствием лимфоцитов [18]. В поздней фазе регрессии меланомы происходит дегенерация клеток опухоли

и кератиноцитов и их замещение фиброзной тканью [19].

Опухольинфильтрирующие лимфоциты как опухолевое микроокружение при меланоме кожи

Определено, что TILs — это совокупность иммунокомпетентных клеток опухоли как проявление иммунологической реакции организма. TILs в основном относятся к Т-клеткам (CD4⁺ и CD8⁺) [20]. Установлено, что выраженная инфильтрация опухоли цитотоксическими CD8⁺-Т-клетками напрямую коррелировала с лучшей выживаемостью пациентов и хорошим ответом на иммунотерапию [21]. При выраженной TILs-инфильтрации общая выживаемость (ОВ) больных (5 и 10 лет) с МК в фазе вертикальной роста составила 77 и 55 % соответственно и 27 % — при ее отсутствии.

В настоящее время нет полного согласия относительно благоприятной прогностической роли TILs опухолевого микроокружения при МК. По данным С. Camisaschi и соавт., сообщалось о примерах, показывающих, что TILs могут даже способствовать росту и метастазированию меланомы [22]. В исследовании R.C. Taylor выраженность TILs-инфильтрации взаимосвязана с наличием метастазов меланомы в сторожевых лимфатических узлах (СЛУ). У пациентов с метастазами в СЛУ при выраженной TILs-инфильтрации в течение 30 мес также наблюдалась лучшая безрецидивная выживаемость (БРВ) — 81,3 % по сравнению с пациентами с невыраженной TILs-инфильтрацией — 46,8 % и пациентами с ее отсутствием — 29,3 % [23].

Прогностическая значимость CD4⁺-Т-лимфоцитов в противоопухолевом ответе остается спорным вопросом. Имеются данные о том, что CD4⁺-Т-лимфоциты активируют цитотоксические Т-лимфоциты CD8⁺, при этом Т-reg (Т-регуляторные) клетки, экспрессирующие на мембране такие маркеры, как CTLA-4 (гликопротеин цитотоксических Т-лимфоцитов 4) и FoxP3 (forkhead box протеин 3), имеют возможность подавлять цитотоксическую активность CD8⁺-лимфоцитов. Данный путь приводит к снижению противоопухолевого иммунитета и прогрессированию опухоли [24, 25]. Опухолевые клетки способны обходить иммунный контроль, а Т-reg-клетки имеют антигензависимую супрессорную активность. Опухолевые клетки привлекают и активируют Т-reg клетки, но их мишенями становятся другие иммунные клетки [26]. По данным исследования, проведенного в Швейцарии, высокий уровень FoxP3⁺-Т-лимфоцитов в инфильтрате опухоли ухудшает БРВ и ОВ пациентов и является независимым предиктором развития меланомы [27]. Это подтверждается и данными А.С. Кнол и соавт.: повышение FoxP3⁺-Т-лимфоцитов коррелировало с прогрессированием за-

болевания [28]. В исследовании Н. Fuji и соавт. содержание FoxP3⁺ не влияло на появление у пациентов метастазов в СЛУ [29]. Трудности в изучении лимфоидного инфильтрата заключаются в неоднородности клеток системы иммунитета. В опухоли одновременно присутствуют противоопухолевые иммунные клетки и клетки, стимулирующие опухолевый рост; также непосредственно сами опухолевые клетки способны менять функцию присутствующих иммунных клеток в опухоли [30].

Полная регрессия меланомы — чрезвычайно редкое явление, она составляет не более 1–2 % подобных случаев. При полностью регрессировавшей меланоме эпидермис, как правило, поврежден, чаще атрофичен, но возможна гиперплазия отдельных участков. Отмечается ангиоматоз и фиброз дермы, иногда с очагами опухолевого меланоза и выраженным лимфоцитарным инфильтратом на месте регрессии [31].

Частичная регрессия при МК не является редкостью и составляет от 10 до 35 % независимо от толщины опухоли по Бреслоу. Имеются данные о том, что тонкие меланомы (толщиной менее 1 мм) демонстрируют частичную регрессию в 61 % всех опухолевых поражений. При частичной регрессии можно обнаружить остаточные клетки меланомы вокруг или внутри области фиброза; в некоторых случаях инвазивный компонент полностью исчезает, в то время как интраэпидермальный компонент, или *in situ*, — сохраняется.

У пациентов с регрессией опухоли первичный очаг меланомы чаще локализован на коже туловища или нижних конечностей, при этом отмечается явное преобладание лиц мужского пола с показателем среднего возраста приблизительно 48 лет [32].

Взаимосвязь спонтанной регрессии с иммунным ответом опухоли

Большинство исследователей в первую очередь связывают возникновение спонтанной регрессии меланомы с иммунным ответом, так как во всех случаях регрессии отмечалась лимфоцитарная инфильтрация опухоли. По некоторым данным, один из механизмов, который может вызвать регрессию меланомы, — снижение активности транскрипционного фактора микрофалма (MITF) в меланоцитах. Другой механизм, предложенный В.С. Bastian, предполагает, что снижение активности теломеразы может привести к аномальной функции теломер и таким образом вызвать репликативное старение в клетках меланомы, что приводит к образованию апоптотических телец и реакции Т-лимфоцитов. Отчетливые различия наблюдались в Т-reg-клетках FoxP3⁺ и NK-клетках CD56. Т-reg и NK-клетки являются основными эффекторными клетками, что позволяет предположить, что они могут модифицировать микроокружение опухоли, подавляя ее рост, и останавливать прогрессию опухоли [33–35].

Недавнее исследование показало, что сверхэкспрессия молекулы клеточной адгезии, обусловленной онкоэмбриональным антигеном 1, — CEACAM1 (ключевой молекулы, обуславливающей повышенную инвазию и миграцию клеток меланомы) была связана с инвазивными тонкими меланомами. Авторы обнаружили, что в зонах регрессии опухолевые клетки имеют сниженную экспрессию CEACAM1, что коррелирует с присутствием NK-киллеров в опухоли [36].

К. Т. Morris и соавт. обнаружили повышенный общий риск рецидива у пациентов без регрессии, однако не выявлено корреляции между метастазами в СЛУ и регрессией в первичной опухоли [37]. Напротив, все метастатические меланомы с наличием опухолевых клеток в СЛУ не имели признаков регрессии в первичной опухоли. Предполагается, что наличие регрессии в первичной опухоли может затруднить обнаружение метастазов в лимфатических узлах (ЛУ). Вполне возможно, что те же иммунные механизмы, которые вызывают регрессию первичной опухоли, могут также вызывать регрессию метастазов в ЛУ. J. С. Rubinstein и соавт. отметили, что признаки регрессии первичной опухоли зарегистрированы в 60 % случаев у пациентов с отдаленными метастазами, а в 16 % — с наличием метастазов в СЛУ [38].

К. Aivazian и соавт. представили результаты исследования, в котором показали, что пациенты, у которых опухоль была с признаками регрессии и наличием TILs, имели самые высокие показатели ОВ и БРВ (5- и 10-летние). Исследователи измеряли глубину регрессии от верхней части зернистого слоя до самой глубокой точки фиброза, игнорируя любое окружающее воспаление. Диаметр регрессии определяли как горизонтальную протяженность фиброза (или сумму всех горизонтальных измерений, если присутствовало более 1 области фиброза). Обнаружено, что опухоли, демонстрирующие TILs, — более тонкие по Бреслоу, в то время как опухоли с установленной регрессией имели минимальную толщину независимо от того, присутствовали ли TILs или нет, также частота митозов в них была ниже. Наличие изъязвления опухоли обратно коррелировало с ее регрессией. В опухолях, не имеющих признаков установленной регрессии, наличие TILs независимо предсказывало улучшение ОВ и БРВ, что согласуется с гипотезой о том, что TILs, вероятно, отражает эффективное взаимодействие опухоли с иммунной системой [39, 40].

Роль спонтанной регрессии опухоли при проведении биопсии сторожевого лимфатического узла

Исследование С. Kaug и соавт., проведенное в Великобритании, которое включало 146 пациентов с ме-

ланомой, перенесших биопсию СЛУ, показало, что преобладало число больных с регрессией опухоли без метастазов в СЛУ по сравнению с группой пациентов без регрессии опухоли. В 62 случаях меланома имела толщину <1 мм и находилась в фазе радиального роста, однако пациентам было предложено удаление СЛУ из-за наличия регрессии. В 44 случаях у больных с признаками регрессии опухоли все СЛУ были без метастазов. Авторы сделали вывод о том, что регрессия является благоприятным фактором прогноза, особенно при тонких меланомах [41].

В исследовании F. Tas и соавт., включавшем 664 пациента, у большинства из которых поражения были без регрессии ($n = 495$; 74,5 %), а у других — с регрессией ($n = 169$; 25,5 %), не обнаружено прогностической роли регрессии ни при поражении ЛУ, ни в выживаемости пациентов с МК. Более того, наличие опухолевой регрессии не было значимо связано с возрастом, уровнем Кларка, частотой митозов, изъязвлением, фазой вертикального роста, нейротропизмом, лимфоваскулярной инвазией или ассоциацией с ранее существовавшим меланоцитарным невусом. Аналогично показано в другом исследовании, где не выявлено существенных корреляций между регрессией и поражением ЛУ, рецидивом или метастазированием опухоли [42].

В исследовании S. Morrison и соавт. при анализе данных 2450 пациентов пришли к заключению, что регрессия опухоли не связана с ОВ и БРВ, при этом она имеет высокий уровень корреляции с лимфоцитарной инфильтрацией, которая достоверно ассоциирована с возникновением метастазов в СЛУ [43].

Заключение

Наличие лимфоидной инфильтрации, а также количественное и качественное соотношение ее клеток имеют значение в развитии опухолевого процесса, влияют на эффективность иммунотерапевтических препаратов и являются в большей степени фактором благоприятного прогноза для пациента. Однако повышение количества FoxP3⁺-Т-лимфоцитов в инфильтрате опухоли способствует прогрессированию заболевания. Роль Т-reg-клеток у разных гистологических подтипов опухоли на данный момент недостаточно изучена в части разработки новых специфических путей противоопухолевой терапии.

Интересно то, что в ряде исследований продемонстрировано следующее: регрессия есть независимый предиктор прогрессирования МК. Фаза вертикального роста, лимфоцитарная инфильтрация, толщина опухоли по Бреслоу, гистологический подтип меланомы — наиболее значимые прогностические факторы опухолевого развития, которые воздействуют в совокупности с регрессией.

Таким образом, наличие регрессии опухоли не может окончательно исключить прогрессирования болезни. Данный механизм исчезновения части опухолевых клеток представляет обширный интерес для понимания взаимодействия иммунной системы

и опухолевых клеток меланомы и требует дальнейшего изучения. Возможно, для данной категории пациентов при наличии регрессии показано активное динамическое наблюдение с целью раннего выявления прогрессирования МК.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О., Лисичникова И.В. Злокачественные новообразования в России в 2022 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2023. 275 с.
Kaprin A.D., Starinsky V.V., Shakhzadova A.O., Lisichnikova I.V. Malignant neoplasms in Russia in 2022 (morbidity and mortality). Moscow: MNI OI im. P.A. Gertsena – filial FGBU “NMITS radiologii” Minzdrava Rossii, 2023. 275 p. (In Russ.).
- Потекаев Н.Н., Титов К.С., Маркин А.А., Кашурников А.Ю. Эпидемиология меланомы кожи в Российской Федерации и в городе Москве за 10 лет (2008–2018 гг.). Клиническая дерматология и венерология 2020;19(6):810–6. DOI: 10.17116/klinderma202019061810
Potekaev N.N., Titov K.S., Markin A.A., Kashurnikov A.Yu. Epidemiology of skin melanoma in the Russian Federation and in the city of Moscow for 10 years (2008–2018). *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya = Russian Journal of Clinical Dermatology and Venereology* 2020;19(6):810–6. (In Russ.). DOI: 10.17116/klinderma202019061810
- Эркенова Ф.Д., Пузин С.Н. Статистика меланомы в России и странах Европы. Медико-социальная экспертиза и реабилитация 2020;23(1):44–52. DOI: 10.17816/MSER34259
Erkenova F.D., Puzin S.N. Statistics of melanoma in Russia and European countries. *Mediko-sotsial'naya ekspertiza i reabilitatsiya = Medical and Social Expert Evaluation and Rehabilitation* 2020;23(1):44–52. (In Russ.). DOI: 10.17816/MSER34259
- van den Berg J.H., Heemskerk B., van Rooij N. et al. Tumor infiltrating lymphocytes (TIL) therapy in metastatic melanoma: boosting of neoantigen-specific T cell reactivity and long-term follow-up. *J Immunother Cancer* 2020;8(2):e000848. DOI: 10.1136/jitc-2020-000848
- Mulder E.E.A.P., Dwarkasing J.T., Tempel D. et al. Validation of a clinicopathological and gene expression profile model for sentinel lymph node metastasis in primary cutaneous melanoma. *Br J Dermatol* 2021;184(5):944–51. DOI: 10.1111/bjd.19499
- Khosravi H., Akabane A.L., Alloo A. et al. Metastatic melanoma with spontaneous complete regression of a thick primary lesion. *JAAD Case Rep* 2016;2(6):439–41. DOI: 10.1016/j.jcdr.2016.09.011
- Shah S., Al-Omari A., Cook K.W. et al. What do cancer-specific T cells ‘see’? *Discov Immunol* 2022;2(1):kyac011. DOI: 10.1093/discim/kyac011
- Motofei I.G. Melanoma and autoimmunity: spontaneous regressions as a possible model for new therapeutic approaches. *Melanoma Res* 2019;29(3):231–6. DOI: 10.1097/CMR.0000000000000573
- Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzales R. et al. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advance melanoma. *N Engl J Med* 2019;381(16):1535–46. DOI: 10.1056/NEJMoa1910836
- Pan C., Shang J., Jiang H. et al. Transcriptome analysis reveals the molecular immunological characteristics of lesions in patients with halo nevi when compared to stable vitiligo, normal nevocytic nevi and cutaneous melanoma. *J Inflamm Res* 2021;14:4111–24. DOI: 10.2147/JIR.S321672
- Aung P.P., Nagarajan P., Prieto V.G. Regression in primary cutaneous melanoma: etiopathogenesis and clinical significance. *Lab Invest* 2017;97(6):657–68. DOI: 10.1038/labinvest.2017.8
- Osella-Abate S., Conti L., Annaratone L. et al. Phenotypic characterisation of immune cells associated with histological regression in cutaneous melanoma. *Pathology* 2019;51(5):487–93. DOI: 10.1016/j.pathol.2019.04.001
- Blanc F., Bertho N., Piton G. et al. Deciphering the immune reaction leading to spontaneous melanoma regression: initial role of MHCII⁺ CD163⁻ macrophages. *Cancer Immunol Immunother* 2023;72(11):3507–21. DOI: 10.1007/s00262-023-03503-6
- Gauthier L., Morel A., Anceriz N. et al. Multifunctional natural killer cell engagers targeting Nkp46 trigger protective tumor immunity. *Cell* 2019;177(7):1701–13. DOI: 10.1016/j.cell.2019.04.041
- Rahimi A., Malakoutikhah Z., Rahimianesh I. et al. The nexus of natural killer cells and melanoma tumor microenvironment: crosstalk, chemotherapeutic potential, and innovative NK cell-based therapeutic strategies. *Cancer Cell Int* 2023;23(1):312. DOI: 10.1186/s12935-023-03134-y
- Nakai Y., Ueki A., Yamanaka K. Progressive vitiligo induced by recurrent melanoma. *Clin Case Rep* 2022;10(1):e05290. DOI: 10.1002/ccr3.5290
- Paolino G., Pampena R., Di Ciaccio S.M. et al. Thin amelanotic and hypomelanotic melanoma: clinicopathological and dermoscopic features. *Medicina (Kaunas)* 2024;60(8):1239. DOI: 10.3390/medicina60081239
- Ribero S., Moscarella E., Ferrara G. et al. Regression in cutaneous melanoma: a comprehensive review from diagnosis to prognosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30(12):2030–7. DOI: 10.1111/jdv.13815
- Cartron A.M., Aldana P.C., Khachemoune A. Reporting regression in primary cutaneous melanoma. Part 1: history, histological criteria and pathogenesis. *Clin Exp Dermatol* 2021;46(1):28–33. DOI: 10.1111/ced.14328
- Conde E., Casares N., Mancheño U. et al. FOXP3 expression diversifies the metabolic capacity and enhances the efficacy of CD8 T cells in adoptive immunotherapy of melanoma. *Mol Ther* 2023;31(1):48–65. DOI: 10.1016/j.ymthe.2022.08.017
- Maibach F., Sadozai H., Seyed Jafari S.M. et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and their prognostic value in cutaneous melanoma. *Front Immunol* 2020;11:2105. DOI: 10.3389/fimmu.2020.02105

22. Camisaschi C., Vallacchi V., Castelli C. et al. Immune cells in the melanoma microenvironment hold information for prediction of the risk of recurrence and response to treatment. *Expert Rev Mol Diagn* 2014;14(6):643–6. DOI: 10.1586/14737159.2014.928206
23. Taylor R.C., Patel A., Panageas K.S. et al. Tumor-infiltrating lymphocytes predict sentinel lymph node positivity in patients with cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2007;25(7):869–75. DOI: 10.1200/JCO.2006.08.9755
24. Жулай Г.А., Олейник Е.К. Регуляторные Т-лимфоциты CD4⁺CD25⁺FoxP3⁺. Перспективы применения в иммунотерапии. Труды Карельского научного центра Российской академии наук 2012;2:3–17.
- Zhulai G.A., Oleinik E.K. Regulatory T-lymphocytes cd4⁺CD25⁺FoxP3⁺. Prospects of application in immunotherapy. *Trudy Kareli'skogo nauchnogo tsentra Rossiiskoi akademii nauk = Proceedings of the Karelian Scientific Center of the Russian Academy of Sciences* 2012;2:3–17. (In Russ.).
25. Zhou Z., Xu J., Liu S. et al. Infiltrating treg reprogramming in the tumor immune microenvironment and its optimization for immunotherapy. *Biomark Res* 2024;12(1):97. DOI: 10.1186/s40364-024-00630-9
26. Бережная Н.М. Роль клеток системы иммунитета в микроокружении опухоли. Клетки и цитокины – участники воспаления. *Онкология* 2009;11(1):6–17.
- Berezhnaya N.M. The role of immune system cells in the tumor microenvironment. Cells and cytokines – participants of inflammation. *Onkologiya = Oncology* 2009;11(1):6–17. (In Russ.).
27. Gerber A.L., Müntz A., Schlapbach C. et al. High expression of FOXP3 in primary melanoma is associated with tumour progression. *Br J Dermatol* 2014;170(1):103–9. DOI: 10.1111/bjd.12641
28. Knol A.C., Nguyen J.M., Quéreux G. et al. Prognostic value of tumor-infiltrating Foxp3⁺ T-cell subpopulations in metastatic melanoma. *Exp Dermatol* 2011;20(5):430–4. DOI: 10.1111/j.1600-0625.2011.01260
29. Fujii H., Arakawa A., Kitoh A. et al. Perturbations of both nonregulatory and regulatory FOXP3⁺ T cells in patients with malignant melanoma. *J Dermatol* 2011;164(5):1052–60. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2010.10199
30. Morrison S.L., Han G., Elenwa F. et al.; Sentinel Lymph Node Working Group. Is the presence of tumor-infiltrating lymphocytes predictive of outcomes in patients with melanoma? *Cancer* 2022;128(7):1418–28. DOI: 10.1002/cncr.34013
31. Grigore L.E., Ungureanu L., Bejinariu N. et al. Complete regression of primary melanoma associated with nevi involution under BRAF inhibitors: A case report and review of the literature. *Oncol Lett* 2019;17(5):4176–82. DOI: 10.3892/ol.2018.9738
32. Сергеев Ю.Ю., Мордовцева В.В. Меланома кожи с явлениями регресса: описание клинического случая и обзор литературы. *Клиническая дерматология и венерология* 2017;16(5):36–41.
- Sergeev Yu.Yu., Mordovtseva V.V. Skin melanoma with regression phenomena: case report and literature review. *Klinicheskaya dermatologiya i venerologiya* 2017;16(5):36–41. (In Russ.). DOI: 10.17116/klinderma201716536-41
33. Kocsis A., Karsko L., Kurgyis Z. et al. Is it necessary to perform sentinel lymph node biopsy in thin melanoma? A retrospective single center analysis. *Pathol Oncol Res* 2020;26(3):1861–8. DOI: 10.1007/s12253-019-00769-z
34. Vargás G.M., Shafique N., Xu X., Karakousis G. Tumor-infiltrating lymphocytes as a prognostic and predictive factor for melanoma. *Expert Rev Mol Diagn* 2024;24(4):299–310. DOI: 10.1080/14737159.2024.2312102
35. Bastian B.C. Hypothesis: a role for telomere crisis in spontaneous regression of melanoma. *Arch Dermatol* 2003;139(5):667–8. DOI: 10.1001/archderm.139.5.667
36. Cartron A.M., Aldana P.C., Khachemoune A. Reporting regression in primary cutaneous melanoma. Part 2: prognosis, evaluation and management. *Clin Exp Dermatol* 2020;45(7):818–23. DOI: 10.1111/ced.14329
37. Morris K.T., Busam K.J., Bero S. et al. Primary cutaneous melanoma with regression does not require a lower threshold for sentinel lymph node biopsy. *Ann Surg Oncol* 2008;15(1):316–22. DOI: 10.1245/s10434-007-9675-2
38. Rubinstein J.C., Han G., Jackson L. et al. Regression in thin melanoma is associated with nodal recurrence after a negative sentinel node biopsy. *Cancer Med* 2016;5(10):2832–40. DOI: 10.1002/cam4.922
39. Aivazian K., Ahmed T., El Sharouni M.A. et al. Correction to: Histological regression in melanoma: impact on sentinel lymph node status and survival. *Mod Pathol* 2021;34(11):2091. DOI: 10.1038/s41379-021-00878-8
40. El Sharouni M., Aivazian K., Witkamp A.J. et al. Association of histologic regression with a favorable outcome in patients with stage 1 and stage 2 cutaneous melanoma. *JAMA Dermatol* 2021;157(2):166–73. DOI: 10.1001/jamadermatol.2020.5032
41. Kaur C., Thomas R.J., Desai N. et al. The correlation of regression in primary melanoma with sentinel lymph node status. *J Clin Pathol* 2008;61(3):297–300. DOI: 10.1136/jcp.2007.049411
42. Tas F., Erturk K. Presence of histological regression as a prognostic factor in cutaneous melanoma patients. *Melanoma Res* 2016;26(5):492–6. DOI: 10.1097/CMR.0000000000000277
43. Morrison S., Han G., Elenwa F. et al.; Sentinel Lymph Node Working Group. Is there a relationship between TILs and regression in melanoma? *Ann Surg Oncol* 2022;29(5):2854–66. DOI: 10.1245/s10434-021-11251-z

Вклад авторов

К.С. Титов, М.В. Сорокина: написание текста рукописи;
 О.В. Паклина, С.С. Лебедев: обзор публикаций по теме статьи, анализ полученных данных;
 М.В. Киселевский: разработка дизайна исследования;
 А.В. Лунина: получение данных для анализа, анализ полученных данных.

Author's contributions

K.S. Titov, M.V. Sorokina: writing the text of the manuscript;
 O.V. Paklina, S.S. Lebedev: review of publications on the topic of the article, analysis of the data obtained;
 M.V. Kiselevskiy: research design development;
 A.V. Lunina: obtaining data for analysis, analysis of the obtained data.

ORCID авторов / ORCID of authors

К.С. Титов / K.S. Titov: <https://orcid.org/0000-0003-4460-9136>

М.В. Сорокина / M.V. Sorokina: <https://orcid.org/0000-0002-4436-8101>

О.В. Паклина / O.V. Paklina: <https://orcid.org/0000-0001-6373-1888>

М.В. Киселевский / M.V. Kiselevskiy: <https://orcid.org/0000-0002-0132-167X>

С.С. Лебедев / S.S. Lebedev: <https://orcid.org/0000-0001-5366-1281>

А.В. Лунина / A.V. Lunina: <https://orcid.org/0009-0007-3631-6778>

Конфликт интересов. Авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов.
Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Funding. The study was performed without external funding.

Статья поступила: 11.11.2023. Принята в печать: 21.10.2024. Опубликована онлайн: 00.00.2024.
Article received: 11.11.2023. Accepted for publication: 21.10.2024. Published online: 00.00.2024.