

Подходы к лечению олигометастатической меланомы в эпоху иммунотаргетной терапии

Е.В. Ледин^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-1834-0981>, ledin@inbox.ru

В.И. Столяров², <https://orcid.org/0000-0003-1032-3818>, vladimir_stolyarov1@mail.ru

¹ Клиническая больница №2 АО «Группа компаний “Медси”», 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5, корп. 4

² Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна; 123098, Россия, Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23

Резюме

Олигометастатическое заболевание – термин, который описывает состояние опухоли между локализованным образованием и диссеминированным процессом, когда все обнаруженные опухолевые очаги доступны локальному воздействию. Концепция олигометастатической болезни при распространенной меланоме кожи существует с 1970–1980-х гг., и роль метастазэктомии солитарных очагов прочно заняла свою нишу в стратегии лечения данного заболевания. Однако роль локальных методов до внедрения современной системной терапии была довольно скромной в силу агрессивного и часто первично диссеминированного течения заболевания. Внедрение иммунотерапии и современной таргетной терапии в лечение метастатической меланомы позволило существенно увеличить количество пациентов, подходящих под критерии олигометастатического заболевания с возможностью выполнения метастазэктомии. В настоящее время не разработано четкого алгоритма и определенной последовательности комбинации системных методов лечения с хирургическими и другими локальными методами. Сейчас активно обсуждается проведение условно-неоадьювантной иммунотерапии даже при первично операбельных метастазах меланомы. Данная концепция основывается на более высокой эффективности иммунотерапии при наличии опухолевой ткани в организме и уже имеет практическое подтверждение в виде позитивных данных последних исследований. В определении тактики при олигометастатической меланоме крайне важен мультидисциплинарный подход, включающий взвешенную оценку возможных локальных хирургических возможностей, применение радиотерапии и обязательный системный контроль заболевания. Успешно применяя и комбинируя данные подходы, у значимой части пациентов возможно добиться выдающихся успехов в контроле заболевания. В данном обзоре проведен анализ основных и наиболее важных работ в мировой литературе по системному и хирургическому лечению олигометастатической меланомы.

Ключевые слова: меланома, иммунотерапия, олигометастатическое заболевание, таргетная терапия, метастазэктомия, неоадьювантная терапия, адьювантная терапия, пембролизумаб, ниволумаб, ипилимумаб

Для цитирования: Ледин ЕВ, Столяров ВИ. Подходы к лечению олигометастатической меланомы в эпоху иммунотаргетной терапии. *Медицинский совет.* 2024;18(10):22–27. <https://doi.org/10.21518/ms2024-236>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Approaches to the treatment of oligometastatic melanoma in the era of immunotargeted therapy

Evgeniy V. Ledin^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-1834-0981>, ledin@inbox.ru

Vladimir I. Stolyarov², <https://orcid.org/0000-0003-1032-3818>, vladimir_stolyarov1@mail.ru

¹ Clinical Hospital No. 2 JSC “Medsi Group of Companies”; 5, Bldg. 4, 2nd Botkin Proezd, Moscow, 125284, Russia

² Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyan; 23, Marshal Novikov St., Moscow, 123098, Russia

Abstract

Oligometastatic disease is a term that describes the state of a tumor between a localized tumor and a disseminated process, when all detected tumor lesions are accessible to local action. The concept of oligometastatic disease in advanced cutaneous melanoma has existed since the 1970–1980s, and the role of metastasectomy of solitary lesion is approved in the treatment strategy for this disease. However, the role of local methods before the introduction of modern systemic therapy was quite modest due to the aggressive and often primary disseminated course of the disease. The introduction of immunotherapy and modern targeted therapy in the treatment of metastatic melanoma has significantly increased the number of patients meeting the criteria for oligometastatic disease with the possibility of metastasectomy. Currently, there is no clear algorithm or specific sequence for combining systemic treatment methods with surgical and other local methods. Conditional neoadjuvant immunotherapy is being actively discussed even for primary resectable melanoma metastases; this concept is based on the higher effectiveness of immunotherapy in the presence of tumor tissue in the body and already has practical confirmation from recent studies. In determining the tactics for oligometastatic melanoma, a multidisciplinary approach is extremely important, including a balanced assessment of possible local surgical options, the use of radiotherapy and mandatory systemic disease control. By successfully applying and combining these approaches, it is possible to achieve outstanding success in controlling the disease in a significant proportion of patients. This review provides an analysis of the main and most important works on systemic and surgical treatment of oligometastatic melanoma.

Keywords: melanoma, immunotherapy, oligometastatic disease, targeted therapy, metastasectomy, neoadjuvant therapy, adjuvant therapy, pembrolizumab, nivolumab, ipilimumab

For citation: Ledin EV, Stolyarov VI. Approaches to the treatment of oligometastatic melanoma in the era of immunotargeted therapy. *Meditsinskiy Sovet.* 2024;18(10):22–27. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2024-236>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Исторически меланома считается крайне агрессивной опухолью с неблагоприятным прогнозом. До внедрения иммунотерапии 5-летняя выживаемость при распространенном заболевании не превышала 5%, а медиана выживаемости составляла около 12 мес. [1, 2]. Внедрение иммунотаргетной терапии позволило кардинально изменить парадигму лечения данного заболевания, фактически переводя метастатическую меланому в разряд излечимых опухолей [3, 4]. Яркой демонстрацией достигнутого успеха является обновленный анализ исследования Checkmate-067, в котором изучалась комбинация ипилимумаба и ниволумаба в терапии метастатической меланомы с достижением отметки 6-летней выживаемости в 56% [5]. Благодаря успешному применению современной иммунотерапии и таргетной анти-BRAF-терапии, позволяющей достигать удовлетворительного системного контроля над заболеванием, все чаще приходится говорить о концепции олигометастатического заболевания в лечении меланомы [6–8].

Олигометастатическое заболевание – термин, впервые введенный S. Hellman и R.R. Weichselbaum, который описывает состояние опухоли между локализованным образованием и диссеминированным процессом, когда все обнаруженные опухолевые очаги доступны локальному воздействию в виде хирургического вмешательства и (или) одной из модальностей лучевого, абляционного, интервенционного воздействия [9]. Европейским обществом радиотерапии и онкологии (ESTRO) совместно с Европейским обществом по исследованию и лечению рака (EORTC) было дано определение и разработана классификация олигометастатических опухолей [10]. Заболевание считается олигометастатическим в том случае, когда определяется не более 5 метастатических очагов, все из которых доступны локальному лечению. Также выделяется три основных клинических сценария олигометастатической болезни:

- *de novo*,
- рецидивирующее,
- индуцированное.

Данные категории также подразделяются на определенные подтипы в зависимости от хронологических и клинических характеристик течения болезни [11]. Ряд исследований продемонстрировали достоверное преимущество концепции олигометастатической болезни с использованием локальных методов при лечении колоректального рака, рака желудка и пищевода, предстательной железы, немелкоклеточного рака легкого, почки, молочной железы [12–15]. Роль концепции олигометастатического заболевания при лечении меланомы определена еще в конце XX в., однако в наступившую эпоху иммунотаргетной терапии данный вопрос вновь обрел актуальность в связи со

значительно возросшим количеством пациентов с удовлетворительным системным контролем и возможностью выполнения локальных методов лечения [16–18].

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОЛИГОМЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМЫ

Несмотря на агрессивное и часто диссеминированное течение заболевания, концепция олигометастатического заболевания с хирургической метастазэктомией существовала и в доиммунотерапевтическую эпоху лечения меланомы. Так, в ретроспективном анализе R.P. Petersen et al. из Университета Дюка, который включил 1720 пациентов с метастазами меланомы в легкие, лечившихся в период с 1970 по 2004 г., было продемонстрировано, что выполненная метастазэктомия очагов в легких является достоверным фактором более благоприятного прогноза [19]. По данным проспективного исследования II фазы SWOG 9430, 4-летняя выживаемость после первичного хирургического удаления всех визуализируемых метастатических очагов составила 31% [20].

Также представляет интерес анализ дальнейшего лечения рецидивировавших пациентов из исследования MSLT-I, в котором было показано, что медиана выживаемости у пациентов, в дальнейшем лечении которых использовался хирургический компонент лечения, составила 15,8 мес. по сравнению с 6,9 мес. у пациентов, получавших только системное лечение [21]. Необходимо подчеркнуть, что, хотя все вышеупомянутые работы не являются рандомизированными исследованиями и хирургическое лечение проводилось только у селектированных пациентов с ограниченным количеством метастазов, что не позволяет исключить систематическую ошибку отбора при интерпретации данных результатов, можно заключить, что накоплено достаточное количество данных о существенной роли метастазэктомии в лечении пациентов с олигометастатической меланомой как самостоятельным факторе влияния на общую выживаемость [22–24].

РОЛЬ МЕТАСТАЗЭКТОМИИ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ ИММУНОТЕРАПИИ

В эпоху появления иммунотерапии роль хирургического лечения олигометастатической меланомы возросла в силу явного увеличения количества пациентов с удовлетворительным системным контролем заболевания и индуцированной или изначальной возможностью выполнения метастазэктомии. Ретроспективный анализ данных онкологического центра «Мемориан Слоун Кеттеринг» был проведен среди 237 пациентов с метастатической или нерезектабельной меланомой, получавших

терапию чекпойнт-ингибиторами с 2003 по 2017 г. с последующим выполнением метастазэктомии. Было продемонстрировано, что при медиане наблюдения в 21 мес. среди пациентов без признаков остаточного заболевания после метастазэктомии (37%) медиана выживаемости не была достигнута (5-летняя выживаемость – 75%), в то время как у пациентов с наличием остаточной болезни (63%) она составила 10,8 мес. (5-летняя выживаемость – 15%). Исследователи поделили всех пациентов на три группы: группа ответивших на терапию с единичным остаточным опухолевым узлом ($n = 12$), группа изолированного прогрессирования единичным очагом на фоне системного контроля ($n = 106$) и группа множественного системного прогрессирования ($n = 119$). Большинству пациентов метастазэктомия выполнялась с паллиативной целью. В данных группах 5-летняя выживаемость составила 90, 60 и 6% соответственно [25].

Представляет интерес анализ реальных данных отечественного регистра пациентов с BRAF+-распространенной или метастатической меланомой, проходивших лечение с октября 2018 по апрель 2019 г. Метастазэктомия была выполнена у 107 (28%) пациентов: у 60 (56%) – во время первой, у 25 (23,4%) – второй и у 22 (20,6%) – третьей и более линии терапии. При анализе выживаемости были получены данные, что среди пациентов, которым было проведено хирургическое лечение, двухлетняя выживаемость составила 76,7% против 53,7% при проведении только системной терапии [26].

Роль резекции легочных метастазов меланомы в эпоху современной системной терапии также была проанализирована итальянской исследовательской группой E. Meacci et al. В ретроспективный анализ включились 183 пациента из 4 ведущих торакальных центров Италии, которым выполнялась хирургическая резекция метастазов меланомы в легкие с последующей адъювантной иммунотерапией (47%) или таргетной терапией (42,6%). После достижения медианы наблюдения меланомы в 107 мес. специфическая выживаемость на протяжении 5, 10, 15 и 20 лет составила 85, 71, 54 и 42% соответственно. В ходе анализа выживаемости были выявлены достоверные факторы отрицательного прогноза:

- вертикальный рост меланомы;
- наличие предыдущих метастазэктомий внеторакальных очагов;
- безрецидивный период менее 24 мес.

Так, при безрецидивном периоде менее 24 мес. 5-летняя выживаемость составила 52%, более 24 мес. – 95% [27].

S. Ch'ng et al. на основании имеющихся ретроспективных данных и собственном опыте выделили факторы, способствующие принятию решения в пользу хирургического лечения или системной терапии первым этапом при начале лечения олигометастатической меланомы.

Факторы, определяющие метастазэктомия первым этапом:

- наличие симптоматических метастазов;
- высокая вероятность перехода очагов в нерезектабельное состояние при отсутствии ответа на системную терапию;

- случаи, когда возможная хирургия будет являться одномоментной диагностической и лечебной процедурой;
- наличие противопоказаний к иммунотерапии (аутоиммунные заболевания, пересадка органов в анамнезе).

Факторы в пользу инициации системной терапии первым этапом:

- период без рецидива менее года;
- наличие метастазов в центральной нервной системе, печени;
- низкая вероятность R_0 -резекции [28].

Крайне интересными в отношении выбора хирургии или неоадъювантной иммунотерапии первым этапом являются результаты рандомизированного исследования II фазы SWOG S1801, которые были опубликованы в марте 2023 г. [29]. Фундаментальный принцип работы чекпойнт анти-PD-1-ингибиторов заключается в блокировании рецептора PD-1 на поверхности опухолевой клетки, что позволяет разрушить механизм избегания от иммунного противоопухолевого ответа и позволить иммунным клеткам, инфильтрирующим опухоль, начать распознавать опухолевые антигены и осуществлять свою прямую цитотоксическую функцию [30–34]. Исследователями была предложена гипотеза, что иммунотерапия может быть эффективнее, когда в организме еще содержится опухолевая ткань, обильно инфильтрированная Т-лимфоцитами, что должно масштабировать процесс антигенпрезентации с последующим повышением эффективности системного противоопухолевого иммунного ответа в сравнении со сценарием, когда вся опухолевая масса удаляется первым этапом [35, 36]. Руководствуясь данной гипотезой, пациенты с местнораспространенной меланомой IIIB–D стадии (около 90%) и метастатической меланомой (около 10%) были рандомизированы в группу проведения неоадъювантной иммунотерапии пембролизумабом в объеме 3 курсов с последующим хирургическим лечением и продолжением иммунотерапии до 1 года ($n = 154$) и группу с первично хирургическим лечением с последующим проведением адъювантной иммунотерапии ($n = 159$). Первичной конечной точкой являлась выживаемость без событий; в качестве событий авторами были обозначены смерть от любых причин, прогрессирование заболевания, иммуноопосредованная токсичность, невозможность удаления всех опухолевых очагов, хирургические осложнения. При медиане наблюдения в 14,7 мес. выживаемость без событий в группе неоадъювантной иммунотерапии составила 72% в сравнении с 49% в группе первично хирургического лечения ($p = 0,004$). Не прошли хирургический этап лечения из-за прогрессирования 12 пациентов (7%) в группе неоадъювантной терапии. Среди прооперированных пациентов у 21% наблюдался полный патологический ответ. Также было установлено, что проведение неоадъювантной иммунотерапии не связано с повышением рисков хирургических осложнений 3–4-й степени: 7% против 4%. Таким образом, можно сделать вывод из этой важной работы, что даже в случаях, когда метастазы изначально имеют резектабельное состояние, возможно, более эффективной стратегией с биологической точки зрения будет проведение предоперационной

иммунотерапии. Однако для однозначных выводов необходимо дождаться более зрелых результатов данной работы и других исследований с большим количеством пациентов с олигометастатическим заболеванием.

В марте 2024 г. был опубликован метаанализ имеющихся данных о вариантах неоадьювантной иммунотерапии при II–IV стадии меланомы. В анализ вошли 6 исследований (наиболее крупное из них – SWOG S1801 – подробно описано выше) с общим количеством пациентов 573 чел. Получены выводы, что двойная неоадьювантная иммунотерапия ниволумабом и ипилимумабом ассоциирована с более высокой вероятностью достижения полного патологического ответа (отношение шансов (ОШ) 3,16, $P < 0,001$) в сравнении с моноиммунотерапией анти-PD-1, но, в свою очередь, вероятность побочных эффектов Grade 3–4 была также выше (ОШ 3,75, $P < 0,001$). Режим конвертированного дозирования двойной иммунотерапии (ниволумаб 3 мг/кг + ипилимумаб 1 мг/кг) не отличался по показателям радиологического, патологического ответа и радиологического прогрессирования от классического дозирования (ниволумаб 1 мг/кг + ипилимумаб 3 мг/кг) и также был ассоциирован с меньшей токсичностью Grade 3–4 (ОШ 4,76, $P < 0,001$). Конвертированные дозы в сравнении с моноиммунотерапией также позволяют чаще достичь полного рентгенологического (ОШ 2,55, $P = 0,03$) и полного патологического ответа (ОШ 3,87, $P < 0,001$) [37].

ТАРГЕТНАЯ ANTI-BRAF-ТЕРАПИЯ У ПАЦИЕНТОВ С ОЛИГОМЕТАСТАТИЧЕСКОЙ И МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОЙ МЕЛАНОМОЙ

Результаты исследований DREAMseq [38] и SECOMBIT [39], в которых было продемонстрировано, что в первой линии терапии у BRAF-мутированных пациентов с метастатической меланомой более предпочтительным является использование иммунотерапии с последующим использованием анти-BRAF таргетной терапии после прогрессирования, задали тренд в применении иммунотерапии при метастатическом заболевании. Однако существуют ситуации, когда применение иммунотерапии невозможно в силу противопоказаний или отсутствия необходимых препаратов. Для таких случаев существуют данные небольших исследований, на которые можно опираться при выборе условно-неоадьювантной таргетной анти-BRAF-терапии в лечении олигометастатической меланомы. В рандомизированном исследовании II фазы в медицинском центре MD Anderson изучали применение неоадьювантной терапии BRAF-МЕК-ингибиторами дабрафенибом

и траметинибом при изначально местнораспространенной олигометастатической меланоме или регионарном рецидиве в сравнении с хирургическим лечением первым этапом с последующей адьювантной терапией. Исследование было закрыто досрочно в связи с драматически плохими результатами в группе первичного хирургического лечения в сравнении с неоадьювантной терапией. При медиане наблюдения в 18,6 мес. 10 из 14 (71%) пациентов в группе неоадьювантной терапии оставались без прогрессирования, в то время как у всех 7 пациентов из второго рукава было зафиксировано прогрессирование. Медианы выживаемости без прогрессирования составили 19,7 и 2,9 мес. соответственно [40].

В другое однорукавное исследование II фазы NeoCombi были включены 35 пациентов с резектабельной меланомой III стадии, которым проводилась неоадьювантная терапия комбинацией дабрафениба и траметиниба в течение 12 нед. с последующим хирургическим лечением и продолжением терапии в адьювантном режиме в течение 40 нед. У 49% пациентов был отмечен полный патологический ответ. Пятилетняя безрецидивная выживаемость всех пациентов составила 40%, в группе пациентов с полным патологическим ответом – 53%, у остальных – 28%. Следует отметить, что случаев прогрессирования во время неоадьювантной фазы лечения зафиксировано не было [41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

У пациентов с олигометастатической меланомой выполнение локальной метастазэктомии должно рассматриваться мультидисциплинарной командой в каждом отдельном случае. Однозначно последовательность условно-неоадьювантной иммунотерапии или метастазэктомии первым этапом в настоящий момент не определена и должна решаться в совокупности таких факторов, как возможность полной резектабельности, длительность периода без рецидива болезни, наличие/отсутствие симптомных очагов. Необходимо подчеркнуть, что в настоящий момент принятие решений в большей степени основано на ретроспективных данных, поэтому необходимо проведение рандомизированных проспективных исследований по данной тематике. Также целесообразна разработка прогностических шкал, оценивающих перспективу выполнения метастазэктомии.



Поступила / Received 13.04.2024
Поступила после рецензирования / Revised 07.05.2024
Принята в печать / Accepted 27.05.2024

Список литературы / References

- Dickson PV, Gershenwald JE. Staging and prognosis of cutaneous melanoma. *Surg Oncol Clin N Am.* 2011;20(1):1–17. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3221385/>.
- Hersh EM, Del Vecchio M, Brown MP, Kefford R, Loquai C, Testori A et al. A randomized, controlled phase III trial of nab-Paclitaxel versus dacarbazine in chemotherapy-naïve patients with metastatic melanoma. *Ann Oncol.* 2015;26(11):2267–2274. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv324>.
- Fateeva A, Eddy K, Chen S. Current State of Melanoma Therapy and Next Steps: Battling Therapeutic Resistance. *Cancers (Basel).* 2024;16(8):1571. <https://doi.org/10.3390/cancers16081571>.
- Boutros A, Croce E, Ferrari M, Gili R, Massaro G, Marconcini R et al. The treatment of advanced melanoma: Current approaches and new challenges. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2024;196:104276. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2024.104276>.
- Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Lao CD et al. Long-Term Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone Versus Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol.* 2022;40(2):127–137. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02229>.
- Urbanski A, Minnemann J, Mauch C, Schmidt T, Kreuzberg N, Schlaak M et al. Oligometastatic disease and visceral resections in advanced malignancy.

- nant melanoma: a propensity-matched analysis. *Langenbecks Arch Surg.* 2023;408(1):53. <https://doi.org/10.1007/s00423-023-02804-9>.
7. McLoughlin JM, Zager JS, Sondak VK. Cytoreductive surgery for melanoma. *Surg Oncol Clin N Am.* 2007;16(3):683–693. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2007.04.007>.
 8. Enomoto LM, Levine EA, Shen P, Votanopoulos KI. Role of Surgery for Metastatic Melanoma. *Surg Clin North Am.* 2020;100(1):127–139. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2019.09.011>.
 9. Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol.* 1995;13(1):8–10. <https://doi.org/10.1200/JCO.1995.13.1.8>.
 10. Lievens Y, Guckenberger M, Gomez D, Hoyer M, Iyengar P, Kindts I et al. Defining oligometastatic disease from a radiation oncology perspective: An ESTRO-ASTRO consensus document. *Radiother Oncol.* 2020;148:157–166. <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.04.003>.
 11. Guckenberger M, Lievens Y, Bouma AB, Collette L, Dekker A, deSouza NM et al. Characterisation and classification of oligometastatic disease: a European Society for Radiotherapy and Oncology and European Organisation for Research and Treatment of Cancer consensus recommendation. *Lancet Oncol.* 2020;21(1):e18–e28. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30718-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30718-1).
 12. Miller ED, Hitchcock KE, Romesser PB. Oligometastatic Colorectal Cancer: A Review of Definitions and Patient Selection for Local Therapies. *J Gastrointest Cancer.* 2023;54(4):1116–1127. <https://doi.org/10.1007/s12029-022-00900-5>.
 13. Kroese TE, van Laarhoven HWM, Nilsson M, Lordick F, Guckenberger M, Ruurda JP et al. Definition of oligometastatic esophagogastric cancer and impact of local oligometastasis-directed treatment: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 2022;166:254–269. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.02.018>.
 14. Jasper K, Stiles B, McDonald F, Palma DA. Practical Management of Oligometastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol.* 2022;40(6):635–641. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01719>.
 15. Rogowski P, Roach M 3rd, Schmidt-Hegemann NS, Trapp C, von Bestenbostel R, Shi R et al. Radiotherapy of oligometastatic prostate cancer: a systematic review. *Radiat Oncol.* 2021;16(1):50. <https://doi.org/10.1186/s13014-021-01776-8>.
 16. Michielin O, van Akkooi ACJ, Ascierto PA, Dummer R, Keilholz U. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019;30(12):1884–1901. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz411>.
 17. Seth R, Agarwala SS, Messersmith H, Alluri KC, Ascierto PA, Atkins MB et al. Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2023;41(30):4794–4820. <https://doi.org/10.1200/JCO.23.01136>.
 18. Versluis JM, Hendriks AM, Weppler AM, Brown LJ, de Jooke K, Suijkerbuijk KPM et al. The role of local therapy in the treatment of solitary melanoma progression on immune checkpoint inhibition: A multicentre retrospective analysis. *Eur J Cancer.* 2021;151:72–83. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.04.003>.
 19. Petersen RP, Hanish SI, Haney JC, Miller CC 3rd, Burfeind WR Jr, Tyler DS et al. Improved survival with pulmonary metastasectomy: an analysis of 1720 patients with pulmonary metastatic melanoma. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2007;133(1):104–110. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2006.08.065>.
 20. Sosman JA, Moon J, Tuthill RJ, Warneke JA, Yetto JT, Redman BG et al. A phase 2 trial of complete resection for stage IV melanoma: results of Southwest Oncology Group Clinical Trial S9430. *Cancer.* 2011;117(20):4740–4706. <https://doi.org/10.1002/cncr.26111>.
 21. Howard JH, Thompson JF, Mozzillo N, Nieweg OE, Hoekstra HJ, Roses DF et al. Metastasectomy for distant metastatic melanoma: analysis of data from the first Multicenter Selective Lymphadenectomy Trial (MSLT-I). *Ann Surg Oncol.* 2012;19(8):2547–2555. <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2398-z>.
 22. O'Neill CH, McMasters KM, Egger ME. Role of Surgery in Stage IV Melanoma. *Surg Oncol Clin N Am.* 2020;29(3):485–495. <https://doi.org/10.1016/j.soc.2020.02.010>.
 23. Bello DM. Indications for the surgical resection of stage IV disease. *J Surg Oncol.* 2019;119(2):249–261. <https://doi.org/10.1002/jso.25326>.
 24. Wollina U, Brzezinski P. The value of metastasectomy in stage IV cutaneous melanoma. *Wien Med Wochenschr.* 2019;169(13-14):331–338. <https://doi.org/10.1007/s10354-018-0630-6>.
 25. Bello DM, Panageas KS, Hollmann T, Shoushtari AN, Momtaz P, Chapman PB et al. Survival Outcomes After Metastasectomy in Melanoma Patients Categorized by Response to Checkpoint Blockade. *Ann Surg Oncol.* 2020;27(4):1180–1188. <https://doi.org/10.1245/s10434-019-08099-9>.
 26. Orlova KV, Ledin E, Zhukova NV, Orlova R, Protzenko S, Novik A et al. The role of surgery (metastasectomy) in advanced BRAF positive melanoma during modern therapy. *J Clin Oncol.* 2022;40(Suppl. 16):e21512. https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.e21512.
 27. Meacci E, Nachira D, Congedo MT, Ibrahim M, Pariscenti G, Petrella F et al. Surgical Resection of Pulmonary Metastases from Melanoma in Oligometastatic Patients: Results from a Multicentric Study in the Era of Immunology and Targeted Therapy. *Cancers (Basel).* 2023;15(9):2462. <https://doi.org/10.3390/cancers15092462>.
 28. Ch'ng S, Uyulmaz S, Carlino MS, Pennington TE, Shannon KF, Rtshiladze M et al. Re-defining the role of surgery in the management of patients with oligometastatic stage IV melanoma in the era of effective systemic therapies. *Eur J Cancer.* 2021;153:8–15. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.04.037>.
 29. Patel SP, Othus M, Chen Y, Wright GP Jr, Yost KJ, Hyngstrom JR et al. Neoadjuvant-Adjuvant or Adjuvant-Only Pembrolizumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2023;388(9):813–823. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2211437>.
 30. Tumeh PC, Harview CL, Yearley JH, Shintaku IP, Taylor EJ, Robert L et al. PD-1 blockade induces responses by inhibiting adaptive immune resistance. *Nature.* 2014;515(7528):568–571. <https://doi.org/10.1038/nature13954>.
 31. Ishida Y, Agata Y, Shibahara K, Honjo T. Induced expression of PD-1, a novel member of the immunoglobulin gene superfamily, upon programmed cell death. *EMBO J.* 1992;11(11):3887–3895. <https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1992.tb05481.x>.
 32. Okazaki T, Honjo T. PD-1 and PD-1 ligands: from discovery to clinical application. *Int Immunol.* 2007;19(7):813–824. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxm057>.
 33. Iwai Y, Ishida M, Tanaka Y, Okazaki T, Honjo T, Minato N. Involvement of PD-L1 on tumor cells in the escape from host immune system and tumor immunotherapy by PD-L1 blockade. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99(19):12293–12297. <https://doi.org/10.1073/pnas.192461099>.
 34. Sharma P, Allison JP. The future of immune checkpoint therapy. *Science.* 2015;348(6230):56–61. <https://doi.org/10.1126/science.aaa8172>.
 35. Liu J, Blake SJ, Yong MC, Harjunpää H, Ngwi SF, Takeda K et al. Improved Efficacy of Neoadjuvant Compared to Adjuvant Immunotherapy to Eradicate Metastatic Disease. *Cancer Discov.* 2016;6(12):1382–1399. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-0577>.
 36. Blank CU, Rozeman EA, Fanchi LF, Sikorska K, van de Wiel B, Kvistborg P et al. Neoadjuvant versus adjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma. *Nat Med.* 2018;24(11):1655–1661. <https://doi.org/10.1038/s41591-018-0198-0>.
 37. Mangla A, Lee C, Mirsky MM, Wang M, Rothermel LD, Hoehn R et al. Neoadjuvant Dual Checkpoint Inhibitors vs Anti-PD1 Therapy in High-Risk Resectable Melanoma: A Pooled Analysis. *JAMA Oncol.* 2024;10(5):612–620. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2023.7333>.
 38. Atkins MB, Lee SJ, Chmielowski B, Tarhini AA, Cohen GI, Truong TG et al. Combination Dabrafenib and Trametinib Versus Combination Nivolumab and Ipilimumab for Patients With Advanced BRAF-Mutant Melanoma: The DREAMseq Trial-ECOG-ACRIN EA6134. *J Clin Oncol.* 2023;41(2):186–197. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01763>.
 39. Ascierto PA, Mandalà M, Ferrucci PF, Guidoboni M, Rutkowski P, Ferraresi V et al. Sequencing of Ipilimumab Plus Nivolumab and Encorafenib Plus Binimetinib for Untreated BRAF-Mutated Metastatic Melanoma (SECOMBIT): A Randomized, Three-Arm, Open-Label Phase II Trial. *J Clin Oncol.* 2023;41(2):212–221. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02961>.
 40. Amaria RN, Prieto PA, Tetzlaff MT, Reuben A, Andrews MC, Ross MI et al. Neoadjuvant plus adjuvant dabrafenib and trametinib versus standard of care in patients with high-risk, surgically resectable melanoma: a single-centre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(2):181–193. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30015-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30015-9).
 41. Menzies AM, Saw RPM, Lo SN, Gonzalez M, Ch'ng S, Nieweg OE et al. Neoadjuvant dabrafenib and trametinib (D+T) for stage III melanoma: Long-term results from the NeoCombi trial. *J Clin Oncol.* 2022;40(Suppl. 16):9580. https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.9580.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Е.В. Ледин**

Концепция и дизайн исследования – **Е.В. Ледин**

Написание текста – **Е.В. Ледин, В.И. Столяров**

Сбор и обработка материала – **Е.В. Ледин, В.И. Столяров**

Обзор литературы – **Е.В. Ледин, В.И. Столяров**

Анализ материала – **Е.В. Ледин, В.И. Столяров**

Статистическая обработка – **Е.В. Ледин, В.И. Столяров**

Редактирование – **Е.В. Ледин, В.И. Столяров**

Утверждение окончательного варианта статьи – **Е.В. Ледин**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Evgeniy V. Ledin**

Study concept and design – **Evgeniy V. Ledin,**

Text development – **Evgeniy V. Ledin, Vladimir I. Stolyarov**

Collection and processing of material – **Evgeniy V. Ledin, Vladimir I. Stolyarov**

Literature review – **Evgeniy V. Ledin, Vladimir I. Stolyarov**

Material analysis – **Evgeniy V. Ledin, Vladimir I. Stolyarov**

Statistical processing – **Evgeniy V. Ledin, Vladimir I. Stolyarov**

Editing – **Evgeniy V. Ledin, Vladimir I. Stolyarov**

Approval of the final version of the article – **Evgeniy V. Ledin**

Информация об авторах:

Ледин Евгений Витальевич, к.м.н., руководитель центра химиотерапии, заведующий отделением химиотерапии, врач-химиотерапевт, онколог, Клиническая больница №2 АО «Группа компаний “Медси”»; 125284, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 5, корп. 4; ledin@inbox.ru

Столяров Владимир Игоревич, ординатор по специальности «онкология», Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна; 123098, Россия, Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23; vladimir_stolyarov1@mail.ru

Information about the authors:

Evgeniy V. Ledin, Cand. Sci. (Med.), Head of the Chemotherapy Center, Head of the Chemotherapy Department, Chemotherapist, Oncologist, Clinical Hospital No. 2 JSC “Medsí Group of Companies”; 5, Bldg. 4, 2nd Botkin Proezd, Moscow, 125284, Russia; ledin@inbox.ru

Vladimir I. Stolyarov, Resident in the Specialty “Oncology”, Federal Medical Biophysical Center named after A.I. Burnazyán; 23, Marshal Novikov St., Moscow, 123098, Russia; vladimir_stolyarov1@mail.ru