

О.Н. ГАНУСЕВИЧ<sup>1</sup>, Т.Н. НЕСТЕРОВИЧ<sup>2</sup>,  
И.В. ФЕДОРКЕВИЧ<sup>1</sup>



## СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К СИСТЕМНОМУ ЛЕЧЕНИЮ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

У «Гомельский областной клинический онкологический диспансер»<sup>1</sup>,  
УО «Гомельский государственный медицинский университет»<sup>2</sup>, г. Гомель,  
Республика Беларусь

Меланома составляет менее 10% от всех случаев злокачественных опухолей кожи. Однако ее агрессивное течение, обусловленное высокой способностью к регионарному и отдаленному множественному метастазированию, приводит к высоким показателям смертности и делает вопрос лечения актуальным. Понимание молекулярной биологии и иммунологических характеристик опухоли способствовало появлению таргетных (BRAF, MEK-ингибиторы) и иммуноонкологических препаратов (ингибиторы иммунных контрольных точек – блокаторы CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4), PD-1 (programmed death 1) и его лиганды (PD-L1)). Это позволило усилить ответ опухоли на лечение и значимо улучшить результаты лечения пациентов. В настоящее время основной подход при системном лечении не стимулировать иммунный ответ, а удалить факторы, угнетающие его развитие, так называемые блокаторы иммунного ответа. Худший прогноз у пациентов с метастатической меланомой кожи, общая 5-летняя выживаемость ранее составляла 9-20%, в настоящее время применение современной системной терапии дает шанс 50% пациентов прожить 5 и более лет. В статье мы описываем подходы к системной терапии в соответствии с данными рандомизированных исследований, позволяющие улучшить отдаленные результаты лечения.

*Ключевые слова: меланома, метастазы, системная терапия, таргетная терапия, иммунотерапия*

Melanoma accounts for about 10% of all diagnosed skin cancers. However, its aggressive course, due to the high ability for regional and distant multiple metastasis, leading to high mortality rates and makes the issue of treatment relevant. Understanding of molecular biology and immunological characteristics of the tumor contributed to the emergence of targeted drugs (BRAF, MEK inhibitors) and immuno-oncological drugs (Checkpoint inhibitors as a type of immunotherapy - blockers CTLA-4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4), PD-1 (programmed death 1) and its ligands (PD-L1)). They block proteins that stop the immune system from attacking the cancer cells and made it possible to enhance tumor response to treatment and significantly improve patient outcomes. Currently, the main approach in systemic treatment is not to stimulate the immune response, but to remove factors that inhibit its development, the so-called immune checkpoint inhibitors. The worst prognosis in patients with metastatic melanoma, the overall 5-year survival rate previously was 9-20%; at present, the use of current systemic therapy gives a chance of about 50% of patients to live for 5 or more years. The systemic treatment of metastatic melanoma has improved considerably with the introduction of new, targeted substances and immune checkpoint inhibitors.

*Keywords: melanoma, metastases, systemic therapy, targeted therapy, immunotherapy*

Novosti Khirurgii. 2022 Nov-Dec; Vol 30 (6): 583-591  
Current Approaches to Systemic Treatment of Skin Melanoma  
O.N. Ganusevich, T.N. Nesterovich, I.V. Fedorkevich

The articles published under CC BY NC-ND license



### Введение

По данным Globocan, в 2020 году во всем мире зарегистрировано 324635 новых случаев меланомы кожи (МК), из них на долю европейских стран приходится 46,6%. Зарегистрировано 57043 случая смерти от МК. В Республике Беларусь заболеваемость МК составляет 9,3 на 100000 населения, смертность – 2,5 на 100000. При этом на долю МК приходится менее 10% от всех случаев злокачественных опухолей кожи [1, 2, 3]. Однако ее агрессивное течение, обусловленное высокой способностью к местному росту, регионарному и отдаленному множественному

метастазированию, приводит к высоким показателям смертности и делает вопрос лечения МК актуальным. Худшим прогнозом обладают пациенты с метастатической МК, медиана общей выживаемости составляет 8-10 месяцев [4, 5]. Общая 5-летняя выживаемость у пациентов только с кожными метастазами составляет 18,8%, с метастазами в легкие – 6,7%, с другими висцеральными метастазами – 9,5% [4].

Лучшее понимание молекулярной биологии и иммунологических характеристик опухоли дает возможность улучшить отдаленные результаты лечения пациентов. До начала лечения необходимо оценить опухолевый процесс

(стадия, локализация метастазов, вовлечение центральной нервной системы, уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ), темп прогрессирования заболевания) и общее состояние пациента [6]. К неблагоприятным прогностическим факторам относят: высокий уровень ЛДГ, мутацию в гене BRAF, встречающуюся приблизительно у 50% пациентов, наличие отдаленных метастазов в головной мозг [7, 8, 9, 10].

### Лечение пациентов с МК II стадии

Пациенты с МК II стадии по риску развития рецидива делятся на две группы: низкого и высокого риска. Пациенты IIA стадии (низкий риск рецидива) имеют высокую вероятность излечения только с помощью хирургического метода. При этом общая 5-летняя выживаемость у пациентов IIC составляет 82%, что сопоставимо с 83% при МК IIIB стадии. Для стран, где нет доступа к клиническим испытаниям, вариантом адъювантной системной терапии (АСТ) для пациентов с МК IIВ/С стадии является интерферон [11, 12, 13]. По результатам исследования KEYNOTE-716 у пациентов с МК IIВ/С, получавших адъювантную иммунотерапию (ИТ) пембролизумабом, отмечено снижение риска рецидива на 35% и уменьшение почти в 2 раза частоты отдаленного метастазирования. Безрецидивная выживаемость за 12 месяцев составила 90,5% в группе ИТ и 83,1% в группе плацебо [14, 15].

### Лечение пациентов с МК III стадии

МК III стадии – это неоднородная группа пациентов, представленная резектабельным и нерезектабельным местнораспространенным процессом. При этом меланомо-специфическая 5-летняя выживаемость у пациентов с IIIA стадией составляет 93%, с IIIB – 83%, с IIIC – 69%, с IIID – 32% [11, 12]. Для внесения в международные рекомендации АСТ пациентам с III стадией МК регистрационными явились результаты исследования COMBI-AD: 5-летняя безрецидивная выживаемость у пациентов III стадии, получавших адъювантную таргетную терапию (ТТ), составила 52%, без ТТ – 36%. Преимущество было очевидно при всех стадиях по системе AJCC-7 (HR: IIIA – 0,61; IIIB – 0,50; IIIC – 0,48) [16, 17]. В исследовании EORTC-18071 сравнивались адъювантное применение ипилимумаба с плацебо у пациентов с резектабельной МК III стадии, было продемонстрировано улучшение безрецидивной выживаемости (HR 0,76,  $p = 0,0008$ ) и общей выживаемости (HR 0,72,  $p = 0,001$ ). Однако

уровень токсичности был высоким: у 45% пациентов наблюдались нежелательные явления, что привело к прекращению лечения у трети пациентов [18]. В исследовании Checkmate-238 отмечено улучшение показателей безрецидивной выживаемости (HR 0,66,  $p < 0,0001$ ) у пациентов с МК IIВ/С или IV стадией в случаях применения ниволумаба по сравнению с ипилимумабом. Прекращение лечения по причине развития нежелательных явлений было у 4,6% пациентов, в то время как среди пациентов, получавших ипилимумаб, прекратили лечение у 31% пациентов [18].

Применение пембролизумаба в сравнении с плацебо у пациентов с резектабельной МК III стадии (по данным Eggermont и соавторов) ассоциировалось со снижением риска рецидива на 43%. При этом частота нежелательных явлений схожа с ниволумабом и составляет 14,7%, что меньше, чем при приеме ипилимумаба (45,9%) [19, 20].

Пациентам с IIIA стадией АСТ рутинно не применяется, но показана при высоком риске прогрессирования (например, опухолевая нагрузка в сторожевом ЛУ 1 мм) и пациентам с IIIB стадией и выше. Назначается АСТ с учетом мутационного статуса опухоли: при наличии BRAF-мутации – комбинированная ТТ, при ее отсутствии – ИТ [16, 17, 21, 22]. Однако с учетом долгосрочного эффекта ИТ в настоящее время остается открытым вопрос о предпочтительных схемах АСТ. Текущие данные исследований для BRAF-позитивных пациентов свидетельствуют об улучшении безрецидивной выживаемости как в случае применения BRAF/МЕК-ингибиторов, так и анти-PD-1 терапии [16, 17, 18, 20, 22, 23]. Пока нет результатов исследований прямого сравнения эффективности, решения о схеме АСТ следует принимать индивидуализировано [18]. При наличии сателлитов или транзитных метастазов показано их иссечение с контролем чистоты краев резекции и последующей системной терапией анти-PD-1 препаратами или BRAF/МЕК-ингибиторами [22, 24, 25]. При нерезектабельности процесса – системная терапия и методы локального воздействия [22, 24, 25].

В случае прогрессирования МК в виде метастазирования в ЛУ при резектабельности процесса показана лимфодиссекция и последующая АСТ и/или лучевая терапия (ЛТ). При нерезектабельном процессе предпочтительно использование системной терапии и/или методов локального воздействия (паллиативной ЛТ и/или внутриметастатического введения T-VEC) [26, 27, 28, 29]. По данным Franke и соавторов, применение T-VEC позволило до-

стигнуть полного ответа у 61,5% пациентов с метастатической МК ПВ/С стадии. При этом предшествующее лечение не влияло на токсичность T-VEC [27].

### Лечение пациентов с МК IV стадии

Для выбора тактики лечения показано молекулярно-генетическое исследование мутационного статуса гена BRAF опухоли (предпочтительно метастатического очага). При BRAF-отрицательном статусе необходимо исследование мутаций в гене NRAS, при акральной МК – в гене KIT [26, 30, 31, 32, 33].

Ведение пациентов зависит от клинической ситуации, количества и локализации метастатических очагов. Пациентам с единичными резектабельными метастазами производится их удаление с последующей АСТ [21, 26, 30]. При диссеминированном процессе тактика определяется наличием или отсутствием метастатических очагов в головном мозге [8, 26, 30]. При отсутствии поражения головного мозга – системная терапия, и при наличии доступных метастатических очагов – введение T-VEC [30, 34, 35]. При наличии метастазов в головном мозге из системной терапии предпочтительна комбинация анти-PD-1+анти-CTLA4, поскольку обладает более высокой интракраниальной активностью, чем монотерапия анти-PD-1 или комбинированная ТТ [26, 30, 36].

Выбор схемы системной терапии у пациентов с метастатической МК должен быть индивидуализирован и учитывать цели лечения в конкретной клинической ситуации. При отсутствии висцерального криза рекомендовано в I и последующих линиях терапии, вне зависимости от мутационного статуса, назначение препаратов ИТ, которая вызывает стойкие клинические ответы у 45–50% пациентов, ответ более медленный, но она может дать надежный контроль заболевания даже после прекращения лечения [21, 30, 37, 38, 39]. При применении ИТ необходимо помнить о возможном феномене «псевдопрогрессии», чтобы не отменить напрасно лечение [40].

Для BRAF-положительных пациентов комбинированная ТТ в примерно 70% случаев дает быстрый ответ и быстрое устранение симптомов, поэтому использование ее предпочтительно в группе пациентов, которые получают большую выгоду от более быстрого ответа [26, 30, 41]. Улучшение показателей общей и безрецидивной выживаемости было продемонстрировано в исследовании COLUMBUS, в случае применения комбинации энкорафениба и биниметиниба в сравнении с монотерапией.

5-летняя безрецидивная и общая выживаемость при использовании комбинации энкорафениба с биниметинибом составили 23% и 35%, соответственно. Для сравнения, 5-летняя безрецидивная и общая выживаемость при использовании вемурафениба составили 10% и 21% соответственно [42].

По данным 2-ой фазы исследования KEYNOTE-022 у BRAF-положительных пациентов получено улучшение показателей безрецидивной и общей выживаемости (медиана составила 16,9 и 24 месяца соответственно) в случае применения комбинации пембролизумаба плюс дабрафениб и траметиниб по сравнению с комбинацией дабрафениба и траметиниба [43].

Были опубликованы результаты 2-ой фазы исследования PIVOT-02, в котором оценивалось применение бемпегальдеслейкина с ниволумабом в качестве первой линии лечения метастатической МК. При медиане наблюдения 29,0 месяцев частота объективного ответа составила 52,6%, а частота полного ответа – 34,2%. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 30,9 месяца [44].

### Тактика при прогрессировании заболевания на фоне лечения

Решения о повторной биопсии метастатических очагов должны быть индивидуализированы, основными показаниями являются: атипичное течение заболевания, подозрение на первично-множественный опухолевый процесс, интенсивный рост одного из очагов на фоне BRAF-терапии, большой временной интервал между радикальной операцией и рецидивом. МК характеризуется внутриопухолевой гетерогенностью в отношении «шумовых» мутаций, случаи же дискордантности первичной опухоли и метастатических очагов в отношении BRAF-статуса редки [45].

При прогрессировании в случае использования ИТ в I линии у BRAF-положительных пациентов во II линии предпочтительна комбинированная ТТ [42, 46] либо комбинация анти-PD-1 плюс BRAF±МЕК-ингибиторы (по данным Samlowski и соавторов) [47]. При прогрессировании после ТТ в I линии рекомендована комбинированная ИТ анти-CTLA4 (ипилилумаб) + анти-PD1 (ниволумаб). При прогрессировании после использования в I линии одного из блокаторов PD1 у BRAF-негативных пациентов показана комбинация анти-CTLA4 (ипилилумаб) + анти-PD1 (ниволумаб) [48, 49, 50]. В случае прогрессирования во II линии или непереносимости блокаторов PD1 или комбинации анти-PD1 и анти-CTLA4

возможно повторное назначение комбинированной ТТ пациентам, ответившим ранее на данную терапию. Окончательно не решен вопрос времени, достаточного для возврата к ТТ. Большинство экспертов считают достаточным период 3-6 месяцев [26, 42].

### Заключение

Применение современной системной терапии с учетом биологических особенностей опухоли позволяет достичь увеличения безрецидивной и общей выживаемости. Исследования по выбору оптимальных схем лечения продолжаются, назначение системной терапии должно быть индивидуализировано в зависимости от каждой конкретной клинической ситуации.

### Информация об источнике поддержки в виде грантов, оборудования, лекарственных препаратов

Финансовой поддержки со стороны компаний-производителей лекарственных препаратов авторы не получали.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что конфликт интересов отсутствует.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Michielin O, van Akkooi A, Lorigan P, Ascierto PA, Dummer R, Robert C, Arance A, Blank CU, Chiarion Sileni V, Donia M, Faries MB, Gaudy-Marqueste C, Gogas H, Grob JJ, Guckenberger M, Haanen J, Hayes AJ, Hoeller C, Lebbé C, Lugowska I, Mandala M, Márquez-Rodas I, Nathan P, Neyns B, Olofsson Bagge R, Puig S, Rutkowski P, Schilling B, Sondak VK, Tawbi H, Testori A, Keilholz U. ESMO consensus conference recommendations on the management of locoregional melanoma: under the auspices of the ESMO Guidelines Committee. *Ann Oncol.* 2020;31(11):1449-61. doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.005
2. Coricovac D, Dehelean C, Moaca E, Pinzaru I, Bratu T, Navolan D, Boruga O. Cutaneous Melanoma — a long road from experimental models to clinical outcome: a review. *Int J Mol Sci.* 2018;19:1566. doi:10.3390/ijms19061566
3. Arnold M, Singh D, Laversanne M, Vignat J, Vaccarella S, Meheus F, Cust AE, de Vries E, Whitman DC, Bray F. Global Burden of Cutaneous Melanoma in 2020 and Projections to 2040. *JAMA Dermatol.* 2022;158(5):95-503. doi: 10.1001/jamadermatol.2022.0160
4. Maverakis E, Cornelius LA, Bowen GM, Phan T, Falin B, Patel FB, Sarah Fitzmaurice S, He Y, Burrall B, Duong C, Kloxin AM, Sultani H, Wilken R, Martinez SR, Patel F. Metastatic melanoma - a review of current and future treatment options. *Acta Derm Venereol.* 2015;95:516-24. doi: 10.2340/00015555-2035
5. Villani A, Potestio L, Fabbrocini G, Troncione G, Malapelle U, Scalvenzi M. The treatment of advanced melanoma: therapeutic update. *Int J Mol Sci.* 2022;23:6388. doi: 10.3390/ijms23126388
6. Жукова НВ, Орлова РВ, Антимоник НЮ, Кутукова СИ, Беляк НП, Попова НВ, Эрдниев СП. Современное лечение метастатической меланомы: от стандартов к индивидуализированному подходу в реальной клинической практике. *Исследования и практика в медицине.* 2018;5(2):130-140. doi: 10.17709/2409-2231-2018-5-2-14
7. Анохина ЕМ, Новик АВ, Проценко СА, Балдуева ИА, Семиглазова ТЮ, Семенова АИ, Латипова ДХ, Телетаева ГМ, Рубинчик ВН, Оганесян АП, Яременко ЕВ. Применение ипилимумаба у больных диссеминированной меланомой в рамках программы расширенного доступа: опыт ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России. *Вопросы онкологии.* 2018;64(3):388-93.
8. Frinton E, Tong D, Tan J, Read G, Kumar V, Kennedy S, Lim C, Board RE. Metastatic melanoma: prognostic factors and survival in patients with brain metastases. *J Neurooncol.* 2017;135:507-512. doi: 10.1007/s11060-017-2591-9
9. Mantia CM, Werner L, Stwalley B, Ritchings C, Tarhini AA, Atkins MB, McDermott DF, Regan MM. Sensitivity of treatment-free survival to subgroup analyses in patients with advanced melanoma treated with immune checkpoint inhibitors. *Melanoma Research.* 2022;32:35-44. doi: 10.1097/CMR.0000000000000793
10. van Zeijl MCT, Ismail RK, de Wreede LC, van den Eertwegh AJM, de Boer A, van Dartel M, Hilarius DL, Aarts MJB, van den Berkmortel FWPJ, Boers-Sonderen MJ, de Groot JB, Hospers GAP, Kapiteijn E, Piersma D, van Rijn RS, Suijkerbuijk KPM, ten Tije AJ, van der Veldt AAM, Vreugdenhil G, Haanen JBAG, Wouters MWJM. Real-world outcomes of advanced melanoma patients not represented in phase III trials. *Int J Cancer.* 2020;147:3461-3470. doi: 10.1002/ijc.33162
11. Trojaniello C, Luke JJ, Ascierto PA. Therapeutic advancements across clinical stages in melanoma, with a focus on targeted immunotherapy. *Front Oncol.* 2021;11:670726. doi: 10.3389/fonc.2021.670726
12. Testori AAE, Chiellino S, Akkooi ACJ. Adjuvant therapy for melanoma: past, current, and future developments. *Cancers.* 2020;12:1994. doi: 10.3390/cancers12071994
13. Poklepovic AS, Luke JJ. Considering adjuvant therapy for Stage II melanoma. *Cancer.* 2020;126:1166-1174. doi: 10.1002/cncr.32585
14. Luke JJ, Rutkowski P, Queirolo P, Del Vecchio M, Mackiewicz J, Chiarion Sileni V, de la CruzMerino L, Khattak MA, Schadendorf D, Long GV, Ascierto PA, Mandala M, De Galitiis F, Sondak V, Scolyer RA, Kirkwood JM, Chen K, Ibrahim N, Ahsan S, Eggermont AMM. Pembrolizumab versus placebo after complete resection of high-risk stage II melanoma: Efficacy and safety results from the KEYNOTE-716 double-blind phase III trial. *Ann Oncol.* 2021;32(5):1314. doi: 10.1016/j.annonc.2021.08.2116
15. Luke JJ, Ascierto PA, Carlino MS, Gershenwald JE, Grob JJ, Hauschild A, Kirkwood JM, Long GV, Mohr P, Robert C, Ross M, Scolyer RA, Yoon CH, Poklepovic A, Rutkowski P, Anderson JR, Ahsan S, Ibrahim N, Eggermont AMM. KEYNOTE-716: Phase III study of adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected high-risk stage II melanoma. *Future Oncol.* 2020;16(3): 4429-4438. doi: 10.2217/fon-2019-0666

16. Dummer R, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandala M, Kirkwood JM, Chiarion Sileni V, Larkin J, Nyakas M, Dutriaux C, Haydon A, Robert C, Mortier L, Schachter J, Lesimple T, Plummer R, Dasgupta K, Gasal E, Tan M, Long GV, Schadendorf D. Five-year analysis of adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III melanoma. *N Engl J Med.* 2020;383:1139-48. doi: 10.1056/NEJMoa2005493
17. Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandala M, Chiarion-Sileni V, Larkin J, Nyakas M, Dutriaux C, Haydon A, Robert C, Mortier L, Schachter J, Schadendorf D, Lesimple T, Plummer R, Ji R, Zhang P, Mookerjee B, Legos J, Kefford R, Dummer R, Kirkwood JM. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377:1813-23. doi: 10.1056/NEJMoa1708539
18. Bhave P, Pallan L, Long GV, Menzies AM, Atkinson V, Cohen JV, Sullivan RJ, Chiarion-Sileni V, Nyakas M, Kahler K, Hauschild A, Plummer R, Trojaniello C, Ascierto PA, Zimmer L, Schadendorf D, Allayous C, Lebbe C, Maurichi A, Santinami M, Roy S, Robert C, Lesimple T, Patel S, Versluis JM, Blank CU, Khattak A, Van der Westhuizen A, Carlino MS, Shackleton M, Haydon A. Melanoma recurrence patterns and management after adjuvant targeted therapy: a multicentre analysis. *BrCancer.* 2021;124:574-580. doi: 10.1038/s41416-020-01121-y
19. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, Haydon A, Lichinitser M, Khattak A, Carlino MS, Sandhu S, Larkin J, Susana Puig S, Ascierto PA, Rutkowski P, Schadendorf D, Koornstra R, Hernandez-Aya L, Maio M, van den Eertwegh AJM, Grob JJ, Gutzmer R, Jamal R, Lorigan P, Ibrahim N, Marreaud S, van Akkooi ACJ, Suci S, Robert C. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. *N Engl J Med.* 2018;378:1789-801. doi: 10.1056/NEJMoa1802357
20. Jenkins RW, Fisher DE. Treatment of advanced melanoma in 2020 and beyond. *J Invest Dermatol.* 2021;141(1):23-31. doi:10.1016/j.jid.2020.03.943.
21. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, Dalle S, Schenker M, Chiarion-Sileni V, Marquez-Rodas I, Grob JJ, Butler MO, Middleton MR, Maio M, Atkinson V, Queirolo P, Gonzalez R, Kudchadkar RR, Smylie M, Meyer N, Mortier L, Atkins MB, Long GV, Bhatia S, Lebbe C, Rutkowski P, Yokota K, Yamazaki N, Kim TM, de Pril V, Sabater J, Qureshi A, Larkin J, Ascierto PA. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N Engl J Med.* 2017;377:1824-35. doi: 10.1056/NEJMoa1709030
22. McKean MA, Amaria RN. Multidisciplinary treatment strategies in high-risk resectable melanoma: role of adjuvant and neoadjuvant therapy. *Cancer Treat Rev.* 2018;70:144-153. doi: 10.1016/j.ctrv.2018.08.011
23. Ascierto PA, Borgognoni L, Botti G, Guida M, Marchetti P, Mocellin S, Muto P, Palmieri G, Patuzzo R, Quaglino P, Stanganelli I. New paradigm for stage III melanoma: from surgery to adjuvant treatment. *J Transl Med.* 2019;17:266. doi: 10.1186/s12967-019-2012-2
24. Wright FC, Kellett S, Look Hong NJ, Sun AY, Hanna TP, Nessim C, Giacomantonio CA, Temple-Oberle CF, Song X, Petrella TM. Locoregional management of in-transit metastasis in melanoma: an Ontario Health (Cancer Care Ontario) clinical practice guideline. *Curr Oncol.* 2020;27(3):318-325. doi: 10.3747/co.27.6523
25. Kwak M, Farrow N, Salama AKS, Mosca PJ, Hanks BA, Slingsluff Jr. CL, Beasley GM. Updates in adjuvant systemic therapy for melanoma. *J Surg Oncol.* 2019;119(2):222-231. doi: 10.1002/jso.25298.
26. Keilholz U, Ascierto PA, Dummer R, Robert C, Lorigan P, van Akkooi A, Arance A, Blank CU, Chiarion Sileni V, Donia M, Faries MB, Gaudy-Marqueste C, Gogas H, Grob JJ, Guckenberger M, Haanen J, Hayes AJ, Hoeller C, Lebbe C, Lugowska I, Mandala M, Márquez-Rodas I, Nathan P, Neyns B, Olofsson Bagge R, Puig S, Rutkowski P, Schilling B, Sondak VK, Tawbi H, Testori A, Michielin O. ESMO consensus conference recommendations on the management of metastatic melanoma: under the auspices of the ESMO Guidelines Committee. *Ann Oncol.* 2020;31(11):1435-1448. doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.004
27. Franke V, Berger DMS, Klop WMC, van der Hiel B, van de Wiel BA, ter Meulen S, Wouters MWJM, van Houdt WJ, van Akkooi ACJ. High response rates for T-VEC in early metastatic melanoma (stage IIIB/C-IVM1a). *Int J Cancer.* 2019;145:974-978. DOI:10.1002/ijc.32172
28. Ressler JM, Karasek M, Koch L, Silmbrod R, Mangana J, Latifyan S, Aedo-Lopez V, Kehrer H, Wehsegruber F, Koelblinger P, Posch C, Kofler J, Michielin O, Richtig E, Hafner C, Hoeller C. Real-life use of talimogene laherparepvec (T-VEC) in melanoma patients in centers in Austria, Switzerland and Germany. *J Immuno Ther Cancer.* 2021;9:e001701. doi: 10.1136/jitc-2020-001701
29. Sood S, Jayachandiran R, Pandey S. Current advancements and novel strategies in the treatment of metastatic melanoma. *Integrative Cancer Therapies.* 2021;20:1-20. doi: 10.1177/1534735421990078
30. Steininger J, Gellrich FF, Schulz A, Westphal D, Beissert S, Meier F. Systemic therapy of metastatic melanoma: on the road to cure. *Cancers.* 2021;13:1430. doi: 10.3390/cancers13061430
31. Michielin O, Atkins MB, Koon HB, Dummer R, Ascierto PA. Evolving impact of long-term survival results on metastatic melanoma treatment. *J Immuno Ther Cancer.* 2020;8:e000948. doi: 10.1136/jitc-2020-000948
32. Terheyden P, Krackhardt A, Eigentler T. The systemic treatment of melanoma — the place of immune checkpoint inhibitors and the suppression of intracellular signal transduction. *Dtsch Arztebl Int.* 2019;116:497-504. doi: 10.3238/arztebl.2019.0497
33. Randic T, Kozar I, Margue C, Utikal J, Kreis S. NRAS mutant melanoma: towards better therapies. *Cancer Treat Rev.* 2021;99:102238. doi: 10.1016/j.ctrv.2021.102238
34. Larkin J, Chiarion Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Lao CD, Cowey CL, Schadendorf D, Wagstaff J, Dummer R, Ferrucci PF, Smylie M, Hogg D, Hill A, Márquez Rodas I, Haanen J, Guidoboni M, Maio M, Schöffski P, Carlino MS, Lebbe C, McArthur G, Ascierto PA, Daniels GA, Long GV, Bastholt L, Rizzo JI, Balogh A, Moshyk A, Hodi FS, Wolchok JD. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2019;381:1535-46. doi: 10.1056/NEJMoa1910836
35. Ferrucci PF, Pala L, Conforti F, Cocorocchio E. Talimogene laherparepvec (T-VEC): an intralesional cancer immunotherapy for advanced melanoma. *Cancers.* 2021;13:1383. doi: 10.3390/cancers13061383
36. Pavlick AC, Zhao R, Lee C, Ritchings C, Rao

- S. First-line immunotherapy versus targeted therapy in patients with BRAF-mutant advanced melanoma: a real-world analysis. *Future Oncol.* 2021;17(6):689-699. doi: 10.2217/fo-2020-0643
37. Glitza Oliva IC, Schvartsman G, Tawbi H. Advances in the systemic treatment of melanoma brain metastases. *Annals of Oncology.* 2018;29:1509-1520. doi:10.1093/annonc/mdy185
38. Hughesa T, Klairmonta M, Sharfmanb WH, Kaufman HL. Interleukin-2, ipilimumab, and anti-PD-1: clinical management and the evolving role of immunotherapy for the treatment of patients with metastatic melanoma. *Cancer biology & therapy.* 2021;22(10-12):513-526. doi: 10.1080/15384047.2015.1095401
39. Cowey CL, Scherrer E, Boyd M, Aguilar KM, Beeks A, Krepler C. Pembrolizumab Utilization and Clinical Outcomes Among Patients With Advanced Melanoma in the US Community Oncology Setting: An Updated Analysis. *J Immunother.* 2021 Jul-Aug 01;44(6):224-33. doi: 10.1097/CJI.0000000000000363
40. Оганесян АП, Проценко СА, Балдуева ИА, Семенова АИ, Анохина ЕМ, Новик АВ. Оценка эффективности современной иммунотерапии. *Вопросы онкологии.* 2020;66(3):211-217
41. Stege H, Haist M, Schultheis M, Fleischer MI, Mohr P, Meier F, Schadendorf D, Ugurel S, Livingstone E, Zimmer L, Herbst R, Pföhler C, Kähler K, Weichenthal M, Terheyden P, Nashan D, Debus D, Kaatz M, Ziller F, Haferkamp S, Forschner A, Leiter U, Kreuter A, Ulrich J, Kleemann J, Bradfisch F, Grabbe S, Loquai C. Discontinuation of BRAF/MEK-Directed Targeted Therapy after Complete Remission of Metastatic Melanoma-A Retrospective Multicenter ADOReg Study. *Cancers (Basel).* 2021 May 12;13(10):2312. doi: 10.3390/cancers13102312
42. Dummer R, Flaherty KT, Robert C, Arance A, de Groot JWB, Garbe C, Gogas HJ, Gutzmer R, Krajsova I, Liskay G, Loquai C, Mario Mandala M, Schadendorf D, Yamazaki N, di Pietro A, Cantey-Kiser J, Edwards M, Ascierto PA. COLUMBUS 5-year update: a randomized, open-label, phase III trial of encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF V600-mutant melanoma. *J Clin Oncol.* 2022;40:4178-4188. doi: 10.1200/JCO.21.02659
43. Ferrucci PF, Di Giacomo AM, Del Vecchio M, Atkinson V, Schmidt H, Schachter J, Queirolo P, Long GV, Stephens R, Svane IM, Lotem M, Abu-Anna M, Gasal E, Ghori R, Diede SJ, Croydon ES, Ribas A, Ascierto PA. KEYNOTE-022 part 3: a randomized, double-blind, phase 2 study of pembrolizumab, dabrafenib, and trametinib in BRAF-mutant melanoma. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer.* 2020;8:e001806. doi: 10.1136/jitc-2020-001806
44. Diab A, Tykodi SS, Daniels GA, Maio M, Curti BD, Lewis KD, Jang S, Kalinka E, Puzanov I, Spira AI, Cho DC, Guan S, Puente E, Nguyen T, Hoch U, Currie SL, Lin W, Tagliaferri MA, Zalevsky J, Sznol M, Hurwitz ME. Bempregaldesleukin plus nivolumab in first-line metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 2021;39:2914-2925. DOI doi: 10.1200/JCO.21.00675
45. Мазуренко НН. Генетическая гетерогенность меланомы кожи: новые мишени для селективного воздействия. *Злокачественные опухоли.* 2015;4(2):3-8. doi: 10.18027/2224-5057-2015-4s2-3-8
46. Rogala P, Czarnecka AM, Cybulska-Stopa B, Ostaszewski K, Piejko K, Zietek M, Dziura R, Rutkowska E, Galus Ł, Kempa-Kaminska N, Calik J, Safek-Zan A, Zemek T, Bal W, Kamycka A, Switaj T, Kaminska-Winciorek G, Suwinski R, Mackiewicz J, Rutkowski P. Long-term outcomes of targeted therapy after first-line immunotherapy in BRAF-mutated advanced cutaneous melanoma patients — real-world evidence. *J Clin Med.* 2022;11:2239. doi: 10.3390/jcm11082239
47. Hawthorne S, Zhao L, Hanson M, Kanas G, Davis C, Robinson D, Turnure M, Clark O. Treatment of advanced/metastatic melanoma in the United States and Western Europe: results of the CancerMPact survey. *Cancer Management and Research.* 2020;12:5633-5639. http://doi.org/10.2147/CMAR.S263468
48. Samlowski W, Adajar C. Cautious addition of targeted therapy to PD-1 inhibitors after initial progression of BRAF mutant metastatic melanoma on checkpoint inhibitor therapy. *BMC Cancer.* 2021;21:1187. doi: 10.1186/s12885-021-08906-1
49. Si L, Zhang X, Shu Y, Pan H, Wu D, Liu J, Mao L, Wang X, Wen X, Gu Y, Zhu L, Lan S, Cai X, Diede SJ, Dai H, Niu C, Li J, Guo J. Pembrolizumab in Chinese patients with advanced melanoma: 3-year follow-up of the KEYNOTE-151 study. *Front Immunol.* 2022;13:882471. doi: 10.3389/fimmu.2022.882471
50. Amaral T, Seeber O, Mersi E, Sanchez S, Thomas I, Meiwes A, Forschner A, Leiter U, Eigentler T, Keim U, Garbe C. Primary resistance to PD-1-based immunotherapy — a study in 319 patients with stage IV melanoma. *Cancers.* 2020;12:1027. doi: 10.3390/cancers12041027

## REFERENCES

1. Michielin O, van Akkooi A, Lorigan P, Ascierto PA, Dummer R, Robert C, Arance A, Blank CU, Chiarion Sileni V, Donia M, Faries MB, Gaudy-Marqueste C, Gogas H, Grob JJ, Guckenberger M, Haanen J, Hayes AJ, Hoeller C, Lebbé C, Lugowska I, Mandala M, Márquez-Rodas I, Nathan P, Neyns B, Olofsson Bagge R, Puig S, Rutkowski P, Schilling B, Sondak VK, Tawbi H, Testori A, Keilholz U. ESMO consensus conference recommendations on the management of locoregional melanoma: under the auspices of the ESMO Guidelines Committee. *Ann Oncol.* 2020;31(11):1449-1461. doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.005
2. Coricovac D, Dehelean C, Moaca E, Pinzaru I, Bratu T, Navolan D, Boruga O. Cutaneous Melanoma — a long road from experimental models to clinical outcome: a review. *Int J Mol Sci.* 2018;19:1566. doi: 10.3390/ijms19061566
3. Arnold M, Singh D, Laversanne M, Vignat J, Vaccarella S, Meheus F, Cust AE, de Vries E, Whiteman DC, Bray F. Global Burden of Cutaneous Melanoma in 2020 and Projections to 2040. *JAMA Dermatol.* 2022;158(5):95-503. doi: 10.1001/jamadermatol.2022.0160
4. Maverakis E, Cornelius LA, Bowen GM, Phan T, Falin B, Patel FB, Sarah Fitzmaurice S, He Y, Burrall B, Duong C, Kloxin AM, Sultan H, Wilken R, Martinez SR, Patel F. Metastatic melanoma - a review of current and future treatment options. *Acta Derm Venereol.* 2015;95:516-24. doi: 10.2340/00015555-2035
5. Villani A, Potestio L, Fabbrocini G, Troncione G, Malapelle U, Scalvenzi M. The treatment of advanced melanoma: therapeutic update. *Int J Mol Sci.* 2022;23:6388. doi: 10.3390/ijms23126388

6. Zhukova NV, Orlova RV, Antimonik NYu, Kutukova SI, Belyak NP, Popova NV, Erdniev S.P. Modern treatment of metastatic melanoma: from standards to an individualized approach in real clinical practice. *Research 'n Practical Medicine Journal*. 2018;5(2):130-140] doi: 10.17709/2409-2231-2018-5-2-14 (In Russ.)
7. Anokhina EM, NovikAV, Protsenko SA, Baldueva IA, Semiglazova TYu, Semenova AI, Latipova DKh, Teletaeva GM, Rubinchik VN, Oganessian AP, Yaremenko EV. Ipilimumab in patients with disseminated melanoma: the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology Expanded Access Program experience. *Voprosy Oncologii*. 2018;64(3):388-393 (In Russ.)
8. Frinton E, Tong D, Tan J, Read G, Kumar V, Kennedy S, Lim C, Board RE. Metastatic melanoma: prognostic factors and survival in patients with brain metastases. *J Neurooncol*. 2017;135:507-512. doi: 10.1007/s11060-017-2591-9
9. Mantia CM, Werner L, Stwalley B, Ritchings C, Tarhini AA, Atkins MB, McDermott DF, Regan MM. Sensitivity of treatment-free survival to subgroup analyses in patients with advanced melanoma treated with immune checkpoint inhibitors. *Melanoma Res*. 2022;32:35-44. doi: 10.1097/CMR.0000000000000793
10. van Zeijl MCT, Ismail RK, de Wreede LC, van den Eertwegh AJM, de Boer A, van Dartel M, Hilarius DL, Aarts MJB, van den Bergmotel FWPJ, Boers-Sonderer MJ, de Groot JB, Hospers GAP, Kapiteijn E, Piersma D, van Rijn RS, Suijkerbuijk KPM, ten Tije AJ, van der Veldt AAM, Vreugdenhil G, Haanen JBAG, Wouters MWJM. Real-world outcomes of advanced melanoma patients not represented in phase III trials. *Int J Cancer*. 2020;147:3461-70. doi: 10.1002/ijc.33162
11. Trojaniello C, Luke JJ, Ascierto PA. Therapeutic advancements across clinical stages in melanoma, with a focus on targeted immunotherapy. *Front Oncol*. 2021;11:670726. doi: 10.3389/fonc.2021.670726
12. Testori AAE, Chiellino S, Akkooi ACJ. Adjuvant therapy for melanoma: past, current, and future developments. *Cancers*. 2020;12:1994. doi: 10.3390/cancers12071994
13. Poklepovic AS, Luke JJ. Considering adjuvant therapy for Stage II melanoma. *Cancer*. 2020;126:1166-1174. doi: 10.1002/cncr.32585
14. Luke JJ, Rutkowski P, Queirolo P, Del Vecchio M, Mackiewicz J, Chiarion Sileni V, de la CruzMerino L, Khattak MA, Schadendorf D, Long GV, Ascierto PA, Mandala M, De Galitiis F, Sondak V, Scolyer RA, Kirkwood JM, Chen K, Ibrahim N, Ahsan S, Eggermont AMM. Pembrolizumab versus placebo after complete resection of high-risk stage II melanoma: Efficacy and safety results from the KEYNOTE-716 double-blind phase III trial. *Ann Oncol*. 2021;32(5):1314. doi: 10.1016/j.annonc.2021.08.2116
15. Luke JJ, Ascierto PA, Carlino MS, Gershenwald JE, Grob JJ, Hauschild A, Kirkwood JM, Long GV, Mohr P, Robert C, Ross M, Scolyer RA, Yoon ChH, Poklepovic A, Rutkowski P, Anderson JR, Ahsan S, Ibrahim N, Eggermont AMM. KEYNOTE-716: Phase III study of adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected high-risk stage II melanoma. *Future Oncol*. 2020;16(3): 4429-4438. doi: 10.2217/fon-2019-0666
16. Dummer R, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandala M, Kirkwood JM, Chiarion Sileni V, Larkin J, Nyakas M, Dutriaux C, Haydon A, Robert C, Mortier L, Schachter J, Lesimple T, Plummer R, Dasgupta K, Gasal E, Tan M, Long GV, Schadendorf D. Five-year analysis of adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III melanoma. *N Engl J Med*. 2020;383:1139-48. DOI: 10.1056/NEJMoa2005493
17. Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandala M, Chiarion-Sileni V, Larkin J, Nyakas M, Dutriaux C, Haydon A, Robert C, Mortier L, Schachter J, Schadendorf D, Lesimple T, Plummer R, Ji R, Zhang P, Mookerjee B, Legos J, Kefford R, Dummer R, Kirkwood JM. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377:1813-23. doi: 10.1056/NEJMoa1708539
18. Bhave P, Pallan L, Long GV, Menzies AM, Atkinson V, Cohen JV, Sullivan RJ, Chiarion-Sileni V, Nyakas M, Kahler K, Hauschild A, Plummer R, Trojaniello C, Ascierto PA, Zimmer L, Schadendorf D, Allayous C, Lebbe C, Maurichi A, Santinami M, Roy S, Robert C, Lesimple T, Patel S, Versluis JM, Blank CU, Khattak A, Van der Westhuizen A, Carlino MS, Shackleton M, Haydon A. Melanoma recurrence patterns and management after adjuvant targeted therapy: a multicentre analysis. *Br J Cancer*. 2021;124:574-580. doi: 10.1038/s41416-020-01121-y
19. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, Haydon A, Lichinitser M, Khattak A, Carlino MS, Sandhu S, Larkin J, Susana Puig S, Ascierto PA, Rutkowski P, Schadendorf D, Koorstra R, Hernandez-Aya L, Maio M, van den Eertwegh AJM, Grob JJ, Gutzmer R, Jamal R, Lorigan P, Ibrahim N, Marreaud S, van Akkooi ACJ, Suci S, Robert C. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. *N Engl J Med*. 2018;378:1789-801. doi: 10.1056/NEJMoa1802357
20. Jenkins RW, Fisher DE. Treatment of advanced melanoma in 2020 and beyond. *J Invest Dermatol*. 2021;141(1):23-31. doi:10.1016/j.jid.2020.03.943.
21. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, Dalle S, Schenker M, Chiarion-Sileni V, Marquez-Rodas I, Grob JJ, Butler MO, Middleton MR, Maio M, Atkinson V, Queirolo P, Gonzalez R, Kudchadkar RR, Smylie M, Meyer N, Mortier L, Atkins MB, Long GV, Bhatia S, Lebbé C, Rutkowski P, Yokota K, Yamazaki N, Kim TM, de Pril V, Sabater J, Qureshi A, Larkin J, Ascierto PA. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377:1824-35. doi: 10.1056/NEJMoa1709030
22. McKean MA, Amaria RN. Multidisciplinary treatment strategies in high-risk resectable melanoma: role of adjuvant and neoadjuvant therapy. *Cancer Treat Rev*. 2018;70:144-153. doi: 10.1016/j.ctrv.2018.08.011
23. Ascierto PA, Borgognoni L, Botti G, Guida M, Marchetti P, Mocellin S, Muto P, Palmieri G, Patuzzo R, Quaglino P, Stanganelli I. New paradigm for stage III melanoma: from surgery to adjuvant treatment. *J Transl Med*. 2019;17:266. doi: 10.1186/s12967-019-2012-2
24. Wright FC, Kellett S, Look Hong NJ, Sun AY, Hanna TP, Nessim C, Giacomantonio CA, Temple-Oberle CF, Song X, Petrella TM. Locoregional management of in-transit metastasis in melanoma: an Ontario Health (Cancer Care Ontario) clinical practice guideline. *Curr Oncol*. 2020;27(3):318-325. doi: 10.3747/co.27.6523
25. Kwak M, Farrow N, Salama AKS, Mosca PJ, Hanks BA, Slingluff Jr. CL, Beasley GM. Updates in



- adjuvant systemic therapy for melanoma. *J Surg Oncol*. 2019;119(2):222-231. doi: 10.1002/jso.25298.
26. Keilholz U, Ascierto PA, Dummer R, C. Robert C, Lorigan P, van Akkooi A, Arance A, Blank CU, Chiarion Sileni V, Donia M, Faries MB, Gaudy-Marqueste C, Gogas H, Grob JJ, Guckenberger M, Haanen J, Hayes AJ, Hoeller C, Lebbé C, Lugowska I, Mandala M, Márquez-Rodas I, Nathan P, Neyns B, Olofsson Bagge R, Puig S, Rutkowski P, Schilling B, Sondak VK, Tawbi H, Testori A, Michielin O. ESMO consensus conference recommendations on the management of metastatic melanoma: under the auspices of the ESMO Guidelines Committee. *Ann Oncol*. 2020;31(11):1435-1448. doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.004
27. ranke V, Berger DMS, Klop WMC, van der Hiel B, van de Wiel BA, ter Meulen S, Wouters MWJM, van Houdt WJ, van Akkooi ACJ. High response rates for T-VEC in early metastatic melanoma (stage IIIB/C-IVM1a). *Int J Cancer*. 2019;145:974-978. doi: 10.1002/ijc.32172
28. Ressler JM, Karasek M, Koch L, Silmbrod R, Mangana J, Latifyan S, Aedo-Lopez V, Kehrer H, Wehsegruber F, Koelblinger P, Posch C, Kofler J, Michielin O, Richtig E, Hafner C, Hoeller C. Real-life use of talimogene laherparepvec (T-VEC) in melanoma patients in centers in Austria, Switzerland and Germany. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer*. 2021;9:e001701. doi: 10.1136/jitc-2020-001701
29. Sood S, Jayachandiran R, Pandey S. Current advancements and novel strategies in the treatment of metastatic melanoma. *Integrative Cancer Therapies*. 2021;20:1-20. doi: 10.1177/1534735421990078
30. Steininger J, Gellrich FF, Schulz A, Westphal D, Beissert S, Meier F. Systemic therapy of metastatic melanoma: on the road to cure. *Cancers*. 2021;13:1430. doi: 10.3390/cancers13061430
31. Michielin O, Atkins MB, Koon HB, Dummer R, Ascierto PA. Evolving impact of long-term survival results on metastatic melanoma treatment. *Cancer Treat Rev*. 2020;8:e000948. doi:10.1136/jitc-2020-000948
32. Terheyden P, Krackhardt A, Eigentler T. The systemic treatment of melanoma — the place of immune checkpoint inhibitors and the suppression of intracellular signal transduction. *Dtsch Arztebl Int*. 2019;116:497-504. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0497
33. Randic T, Kozar I, Margue C, Utikal J, Kreis S. NRAS mutant melanoma: towards better therapies. *Cancer Treat Rev*. 2021;99:102238. doi: 10.1016/j.ctrv.2021.102238
34. Larkin J, Chiarion Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Lao CD, Cowey CL, Schadendorf D, Wagstaff J, Dummer R, Ferrucci PF, Smylie M, Hogg D, Hill A, Márquez Rodas I, Haanen J, Guidoboni M, Maio M, Schöffski P, Carlino MS, Lebbé C, McArthur G, Ascierto PA, Daniels GA, Long GV, Bastholt L, Rizzo JI, Balogh A, Moshyk A, Hodi FS, Wolchok JD. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2019;381:1535-46. doi: 10.1056/NEJMoa1910836
35. Ferrucci PF, Pala L, Conforti F, Cocorocchio E. Talimogene laherparepvec (T-VEC): an intralesional cancer immunotherapy for advanced melanoma. *Cancers*. 2021;13:1383. doi: 10.3390/cancers13061383
36. Pavlick AC, Zhao R, Lee C, Ritchings C, Rao S. First-line immunotherapy versus targeted therapy in patients with BRAF-mutant advanced melanoma: a real-world analysis. *Future Oncol*. 2021;17(6):689-699. doi: 10.2217/fon-2020-0643
37. Glitza Oliva IC, Schwartsman G, Tawbi H. Advances in the systemic treatment of melanoma brain metastases. *Ann Oncol*. 2018;29:1509-1520. doi: 10.1093/annonc/mdy185
38. Hughesa T, Klairmonta M, Sharfmanb WH, Kaufman HL. Interleukin-2, ipilimumab, and anti-PD-1: clinical management and the evolving role of immunotherapy for the treatment of patients with metastatic melanoma. *Cancer Biol Ther*. 2021;22(10-12):513-526. doi: 10.1080/15384047.2015.1095401
39. Cowey CL, Scherrer E, Boyd M, Aguilar KM, Beeks A, Krepler C. Pembrolizumab Utilization and Clinical Outcomes Among Patients With Advanced Melanoma in the US Community Oncology Setting: An Updated Analysis. *J Immunother*. 2021 Jul-Aug 01;44(6):224-33. doi: 10.1097/CJI.0000000000000363
40. Oganessian AP, Protsenko SA, Balueva IA, Semenova AI, Anokhina EM, Novik AV. Evaluation of the effectiveness of modern immunotherapy. *Voprosy Oncologii*. 2020;66(3):211-217 (In Russ.)
41. Stege H, Haist M, Schultheis M, Fleischer MI, Mohr P, Meier F, Schadendorf D, Ugurel S, Livingstone E, Zimmer L, Herbst R, Pföhler C, Kähler K, Weichenthal M, Terheyden P, Nashan D, Debus D, Kaatz M, Ziller F, Haferkamp S, Forschner A, Leiter U, Kreuter A, Ulrich J, Kleemann J, Bradfisch F, Grabbe S, Loquai C. Discontinuation of BRAF/MEK-Directed Targeted Therapy after Complete Remission of Metastatic Melanoma—A Retrospective Multicenter ADOReg Study. *Cancers (Basel)*. 2021 May 12;13(10):2312. doi: 10.3390/cancers13102312
42. Dummer R, Flaherty KT, Robert C, Arance A, de Groot JWB, Garbe C, Gogas HJ, Gutzmer R, Krajsova I, Liskay G, Loquai C, Mario Mandala M, Schadendorf D, Yamazaki N, di Pietro A, Cantey-Kiser J, Edwards M, Ascierto PA. COLUMBUS 5-year update: a randomized, open-label, phase III trial of encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF V600-mutant melanoma. *J Clin Oncol*. 2022;40:4178-4188. doi: 10.1200/JCO.21.02659
43. Ferrucci PF, Di Giacomo AM, Del Vecchio M, Atkinson V, Schmidt H, Schachter J, Queirolo P, Long GV, Stephens R, Svane IM, Lotem M, Abu-Amna M, Gasal E, Ghori R, Diede SJ, Croydon ES, Ribas A, Ascierto PA. KEYNOTE-022 part 3: a randomized, double-blind, phase 2 study of pembrolizumab, dabrafenib, and trametinib in BRAF-mutant melanoma. *J Immuno Ther Cancer*. 2020;8:e001806. doi: 10.1136/jitc-2020-001806
44. Diab A, Tykodi SS, Daniels GA, Maio M, Curti BD, Lewis KD, Jang S, Kalinka E, Puzanov I, Spira AI, Cho DC, Guan S, Puente E, Nguyen T, Hoch U, Currie SL, Lin W, Tagliaferri MA, Zalevsky J, Sznol M, Hurwitz ME. Bimpegaldesleukin plus nivolumab in first-line metastatic melanoma. *J Clin Oncol*. 2021;39:2914-2925. doi: 10.1200/JCO.21.00675
45. Mazurenko NN. Genetic heterogeneity of skin melanoma: new targets for selective exposure. *Malignant tumors*. 2015;4(2):3-8 doi: 10.18027/2224-5057-2015-4s2-3-8 (In Russ.)
46. Rogala P, Czarnecka AM, Cybulska-Stopa B, Ostaszewski K, Piejko K, Zietek M, Dziura R, Rutkowska E, Galus L, Kempa-Kaminska N, Calik J, Sałek-Zan A, Zemelka T, Bal W, Kamycka A, Switaj T, Kaminska-Winciorek G, Suwinski R, Mackiewicz J,



Rutkowski P. Long-term outcomes of targeted therapy after first-line immunotherapy in BRAF-mutated advanced cutaneous melanoma patients — real-world evidence. *J Clin Med.* 2022;11:2239. doi: 10.3390/jcm11082239

47. Hawthorne S, Zhao L, Hanson M, Kanas G, Davis C, Robinson D, Turnure M, Clark O. Treatment of advanced/metastatic melanoma in the United States and Western Europe: results of the CancerMPact survey. *Cancer Manag Res.* 2020;12:5633-5639. doi: 10.2147/CMAR.S263468

48. Samlowski W, Adajar C. Cautious addition of targeted therapy to PD-1 inhibitors after initial progression of BRAF mutant metastatic melanoma

on checkpoint inhibitor therapy. *BMC Cancer.* 2021;21:1187. doi: 10.1186/s12885-021-08906-1

49. Si L, Zhang X, Shu Y, Pan H, Wu D, Liu J, Mao L, Wang X, Wen X, Gu Y, Zhu L, Lan S, Cai X, Diede SJ, Dai H, Niu C, Li J, Guo J. Pembrolizumab in Chinese patients with advanced melanoma: 3-year follow-up of the KEYNOTE-151 study. *Front Immunol.* 2022;13:882471. doi: 10.3389/fimmu.2022.882471

50. Amaral T, Seeber O, Mersi E, Sanchez S, Thomas I, Meiwes A, Forschner A, Leiter U, Eigentler T, Keim U, Garbe C. Primary resistance to PD-1-based immunotherapy — a study in 319 patients with stage IV melanoma. *Cancers.* 2020;12:1027. doi: 10.3390/cancers12041027

#### Адрес для корреспонденции

246012, Республика Беларусь,  
г. Гомель, ул. Медицинская, 2,  
Гомельский государственный  
медицинский университет,  
кафедра онкологии,  
тел. раб.: +375 232 491154,  
моб.: +375 29 7309039,  
e-mail: nesterovichtanya10@gmail.com,  
Нестерович Татьяна Николаевна

#### Address for correspondence

246012, Republic of Belarus,  
Gomel, Meditsinskaia st., 2,  
Gomel State Medical University,  
Department of Oncology,  
tel. office: +375 232 491154,  
mob.: +375 29 7309039,  
e-mail: nesterovichtanya10@gmail.com,  
Nesterovich Tatyana N.

#### Сведения об авторах

Ганусевич Ольга Николаевна, врач-онколог-хирург онкологического отделения общей онкологии и реабилитации учреждения «Гомельский областной клинический онкологический диспансер», г. Гомель, Республика Беларусь.

<http://orcid.org/0000-0003-2202-2254>.

Нестерович Татьяна Николаевна, ассистент кафедры онкологии учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет», г. Гомель, Республика Беларусь.

<http://orcid.org/0000-0001-5692-1042>.

Федоркевич Игорь Владимирович, врач-онколог-хирург, заведующий онкологическим отделением общей онкологии и реабилитации учреждения «Гомельский областной клинический онкологический диспансер», г. Гомель, Республика Беларусь.

<http://orcid.org/0000-0002-7695-8042>

#### Information about the authors

Ganusevich Olga N., Oncologist-Surgeon of the Oncological Department of General Oncology and Rehabilitation of the Institution «Gomel Regional Clinical Oncological Dispensary», Gomel, Republic of Belarus.

<http://orcid.org/0000-0003-2202-2254>.

Nesterovich Tatyana N., Assistant of the Department of Oncology of the Educational Institution «Gomel State Medical University», Gomel, Republic of Belarus.

<http://orcid.org/0000-0001-5692-1042>.

Fedorkevich Igor V., Oncologist-Surgeon, Head of the Oncological Department of General Oncology and Rehabilitation of the Institution «Gomel Regional Clinical Oncological Dispensary», Gomel, Republic of Belarus.

<http://orcid.org/0000-0002-7695-8042>.

#### Информация о статье

Поступила 13 января 2022 г.

Принята в печать 10 октября 2022 г.

Доступна на сайте 30 декабря 2022 г.

#### Article history

Arrived: 13 January 2022

Accepted for publication: 10 October 2022

Available online: 30 December 2022