

Изменения в клинических рекомендациях по лечению меланомы кожи и слизистых оболочек 2023 и 2025 гг.

И.В. Самойленко¹, Я.В. Беленькая^{1,2}, М.Е. Абрамов¹, М.Д. Алиев³, С.М. Банов⁴, Т.С. Бельшева¹, Г.И. Гафтон⁵, А.В. Голанов⁴, Л.В. Демидов¹, Н.В. Жукова⁶, А.Р. Зарецкий^{7,8}, В.В. Мордовцева⁹, А.В. Новик⁵, К.В. Орлова¹, Э.К. Сарибекян³, Д.Л. Строяковский¹⁰, О.П. Трофимова¹, А.А. Феденко³, Т.К. Харатишвили¹, Г.Ю. Харкевич¹, А.Н. Юрченков¹⁰

¹ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115522 Москва, Каширское шоссе, 24;

²ФГАУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет); Россия, 119048 Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2;

³Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России; Россия, 125284 Москва, 2-й Боткинский пр-д, 3;

⁴ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России; Россия, 125047 Москва, 4-я Тверская-Ямская ул., 16;

⁵ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; Россия, 197758 Санкт-Петербург, п. Песочный, ул. Ленинградская, 68;

⁶СПбГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»; Россия, 198255 Санкт-Петербург, пр-кт Ветеранов, 56;

⁷Научно-исследовательский институт трансляционной медицины ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117513 Москва, ул. Островитянова, 1, стр. 1;

⁸ФГБУН «Институт биоорганической химии им. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова»; Россия, 117997 Москва, ул. Миклухо-Маклая, 16/10;

⁹ФГБОУ ВО «Российский биотехнологический университет (Росбиотех)»; Россия, 125080 Москва, Волоколамское шоссе, 11;

¹⁰ГБУЗ «Московская городская онкологическая больница №62 Департамента здравоохранения г. Москвы»; Россия, 143515 Московская область, п. Истра, 27

Контакты: Яна Владимировна Беленькая yana-belenkaya@bk.ru

В статье представлен сравнительный анализ российских клинических рекомендаций по лечению меланомы кожи и слизистых оболочек 2020 и 2023 гг., а также зарубежных рекомендаций NCCN (National Comprehensive Cancer Network, Национальная комплексная онкологическая сеть) и ESMO (European Society for Medical Oncology, Европейское общество медицинской онкологии) 2025 г. Выявленные изменения обоснованы наиболее доказательными данными литературы. Вынесены на обсуждение основные дискуссионные вопросы, касающиеся изменений в терапии меланомы в 2025 г. Затрагивается тема модификации лечения больных меланомой с метастазами в головном мозге. Обсуждаются новые опции терапии пациентов с метастатической и нерезектабельной (IIIC–D стадии) меланомой, а также варианты неоадьювантной и адьювантной терапии меланомы кожи II–III стадии. Рассматриваются различные варианты лечения больных с локальной стадией меланомы. Помимо прочего, рекомендации 2025 г. дополнены вариантами лечения меланомы у детей.

Также освещаются изменения в клинических рекомендациях по лечению меланомы кожи и слизистых оболочек для использования в ежедневной клинической практике.

Ключевые слова: меланома, клинические рекомендации, неоадьювантная терапия, адьювантная терапия, стереотаксическая радиотерапия, облучение всего головного мозга

Для цитирования: Самойленко И.В., Беленькая Я.В., Абрамов М.Е. и др. Изменения в клинических рекомендациях по лечению меланомы кожи и слизистых оболочек 2023 и 2025 гг. Хирургия и онкология 2025;15(3):11–21.

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2025-15-3-11-21>

Changes in clinical guidelines of 2023 and 2025 on treatment of cutaneous and mucosal melanoma

I. V. Samoylenko¹, Ya. V. Belenkaya^{1,2}, M. E. Abramov¹, M. D. Aliev³, S. M. Banov⁴, T. S. Belysheva¹, G. I. Gafton⁵, A. V. Golanov⁴, L. V. Demidov¹, N. V. Zhukova⁶, A. R. Zaretskyi^{7,8}, V. V. Mordovtseva⁹, A. V. Novik⁵, K. V. Orlova¹, E. K. Saribekyan³, D. L. Stroyakovskiy¹⁰, O. P. Trofimova¹, A. A. Fedenko³, T. K. Kharatishvili¹, G. Yu. Kharkevich¹, A. N. Yurchenkov¹⁰

¹N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 24 Kashirskoe Shosse, Moscow 115522, Russia;

²I. M. Sechenov First Moscow State Medical University, Ministry of Health of Russia (Sechenov University); Build. 2, 8 Trubetskaya St., Moscow 119048, Russia;

³P. A. Herten Moscow Oncology Research Institute – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of Russia; 3 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow 125284, Russia;

⁴N. N. Burdenko National Medical Research Center of Neurosurgery, Ministry of Health of Russia; 16 4th Tverskaya-Yamskaya St., Moscow 125047, Russia;

⁵N. N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 68 Leningradskaya St., Pesochnyy, Saint Petersburg 197758, Russia;

⁶Saint Petersburg City Clinical Oncology Dispensary; 56 Prospekt Veteranov, Saint Petersburg 198255, Russia;

⁷Research Institute of Translational Medicine, N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; Build. 1, 1 Ostrovityanova St., Moscow 117513, Russia;

⁸M. M. Shemyakin and Yu. A. Ovchinnikov Institute of Bioorganic Chemistry; 16/10 Miklukho-Maklaya St., Moscow 117997, Russia;

⁹Russian Biotechnology University (Rosbiotekh); 11 Volokolamskoye Shosse, Moscow 125080, Russia;

¹⁰Moscow City Oncology Hospital No. 62, Moscow Healthcare Department; 27 Istra, Moscow Region 143515, Russia

Contacts: Yana Vladimirovna Belenkaya yana-belenkaya@bk.ru

The article presents a comparative analysis of Russian clinical recommendations on treatment of melanoma of the skin and mucous membranes during a period of 2020 and 2023, as well as foreign recommendations of NCCN (National Comprehensive Cancer Network) and ESMO (European Society for Medical Oncology) of 2025. The main debatable issues related to changes on melanoma therapy in 2025 are presented for discussion. The topic of modifying the treatment of patients with melanoma with metastases in the brain is highlighted. New treatment options for patients with metastatic and unresectable (stage IIIC–D) melanoma are discussed, as well as the neoadjuvant and adjuvant therapy options for stage II–III cutaneous melanoma. Various treatment options for patients with local stage melanoma are considered. Among other, the recommendations of 2025 are supplemented with treatment options for melanoma in children.

Aim. To highlight changes in clinical guidelines for treatment of melanoma of the skin and mucous membranes for use in daily clinical practice.

Keywords: melanoma, clinical guidelines, neoadjuvant therapy, adjuvant therapy, stereotactic radiotherapy, whole-brain irradiation

For citation: Samoylenko I. V., Belenkaya Ya. V., Abramov M. E. et al. Changes in clinical guidelines of 2023 and 2025 on treatment of cutaneous and mucosal melanoma. *Khirurgiya i onkologiya* = Surgery and Oncology 2025;15(3):11–21. (In Russ.).

DOI: <https://doi.org/10.17650/2949-5857-2025-15-3-11-21>

Введение

Клинические рекомендации представляют собой документ, регламентирующий правила оказания медицинской помощи и определяющий стратегию лечения пациента в конкретной клинической ситуации, учитывая условия работы и реальные возможности практического здравоохранения на момент реализации этих рекомендаций. Поскольку терапия заболеваний постоянно модифицируется, а способы лечения совершенствуются, клинические рекомендации регулярно обновляются.

Обновление клинических рекомендаций представляет собой результат работы не только врачей, но и специалистов в области экономики и организации здравоохранения. В первую очередь в трудоемком процессе создания и модерации клинических реко-

мендаций участвуют представители федеральных центров и университетских клиник.

Таким образом, клинические рекомендации служат основным руководством для врачей в клинической практике, в связи с чем их обновление требует обсуждения в кругу специалистов по лечению данного заболевания. В представленной статье мы приводим информацию относительно изменений в клинических рекомендациях по лечению меланомы кожи и слизистых оболочек 2023 г., аргументировав модификации стратегий терапии данного заболевания, а также обсуждаем обновления 2025 г. Мы продемонстрировали, что насыщение клинических рекомендаций новыми эффективными способами терапии позволяет индивидуализировать тактику лечения больных.

Лечение локальных (I–II) стадий меланомы

В версии клинических рекомендаций 2025 г. по лечению меланомы I–II стадий произошли некоторые изменения.

Так, наблюдательная тактика признана предпочтительным вариантом ведения пациентов с IIВ–С стадиями меланомы в послеоперационном периоде вне зависимости от мутационного статуса гена *BRAF*. В отдельных случаях может рассматриваться применение интерферона $\alpha 2b$.

В версии документа 2020 г. предусматривалась возможность назначения пембролизумаба в дозировке 200 мг каждые 3 нед (18 введений) или 400 мг каждые 6 нед (9 введений) в течение 1 года. Эти рекомендации основывались на результатах исследования KEYNOTE-716, где зафиксировано увеличение безрецидивной выживаемости (БРВ): 85 % против 76 % в группе плацебо [1]. Схожий эффект ранее отмечен и для ниволумаба в аналогичной популяции (исследование CheckMate-76K), без признаков улучшения общей выживаемости (ОВ) [2].

Следует подчеркнуть, что данные об ОВ из этих исследований на сегодняшний день не опубликованы, и ни в одном из них не продемонстрировано достоверное снижение смертности. При этом ни пембролизумаб, ни ниволумаб не обладают предиктором ответа в этой популяции: не выявлено ни одного надежного биомаркера, позволяющего обосновать выбор терапии для конкретного пациента. Как следствие, терапия назначается «всему» классу пациентов, несмотря на то что абсолютный риск прогрессирования у них в целом невысок, а снижение его в относительных величинах приводит к формально значимым эффектам, не отражающим реальной клинической пользы.

Кроме того, профиль токсичности иммунотерапии в адъювантном режиме остается неблагоприятным: иммуноопосредованные осложнения, включая эндокринопатии, дерматиты и гастроэнтероколиты, могут быть тяжелыми и необратимыми. В условиях отсутствия доказанного влияния на ОВ такие риски трудно этически и клинически оправдать.

В то же время наиболее значимый клинический выигрыш от терапии моноклональными антителами (МКА), блокирующими взаимодействие между рецептором и лигандами PD1 (МКА-блокаторы PD1) наблюдается при ее применении в неоадъювантном режиме при III стадии заболевания. В этом случае достигаются высокие показатели патологического ответа, значимо улучшается не только БРВ, но и ОВ, и имеется возможность ранней оценки эффективности терапии до выполнения лимфодиссекции.

Именно в связи с совокупностью этих факторов — отсутствием влияния на ОВ, неблагоприятным профилем токсичности, отсутствием надежных биомаркеров и смещением акцента на более эффективные неоадъювантные стратегии — рабочая группа приняла консол-

идированное решение исключить адъювантную терапию МКА-блокаторами PD-1 (включая пембролизумаб и ниволумаб) у пациентов с IIВ–С стадиями меланомы из клинических рекомендаций.

Неоадъювантная и адъювантная терапия меланомы кожи III стадии и эквивалента III стадии

При определении показаний к адъювантной терапии в рекомендации 2023 г. введен термин «эквивалент клинической стадии», соответствующий актуальной в настоящий момент распространенности болезни. Это понятие подразумевает «оценку распространенности болезни в соответствии с международной классификацией UICC/AJCC TNM безотносительно анамнеза течения болезни».

Помимо II, при эквиваленте стадии заболевания IIIA у пациентов с мутацией в гене *BRAF* также возможна тактика наблюдения, если отсутствует возможность использовать оптимальные режимы (пембролизумаб либо комбинацию дабрафениба с траметинибом), так как магнитуа пользы от назначения таких режимов для данной популяции пациентов невысока.

Отдельные изменения коснулись неоадъювантной иммунотерапии при меланоме IIВ–D стадий. В связи с низкой доступностью ипилимумаба на территории РФ ранее в данном случае предпочтение отдавалось иммунотерапии пембролизумабом по 200 мг внутривенно 1 раз в 21 день длительностью до 2 мес (всего 3 введения до операции с последующей терапией после хирургического лечения). Такое лечение, в отличие от только адъювантного, показало большую эффективность, однако в проспективном рандомизированном клиническом исследовании C. Blank и соавт. отмечали его высокую токсичность, что требовало дальнейшего изучения и поиска путей улучшения переносимости [3]. В многоцентровом открытом рандомизированном контролируемом исследовании II фазы OpACIN-neo предложен наиболее оптимальный режим неоадъювантной терапии для данной группы пациентов: 2 цикла ипилимумаба в дозировке 1 мг/кг и ниволумаба 3 мг/кг [4]. В новых клинических рекомендациях в качестве приоритетной представлена опция неоадъювантного лечения в режиме комбинации ипилимумаба 80 мг с ниволумабом 240 мг, по 2 введения каждый 21 день, а при невозможности использования данной схемы — назначение пембролизумаба 200 мг 1 раз в 21 день, 3 введения до операции.

Кроме того, при III стадии меланомы рекомендуется сокращение объемов хирургического вмешательства в виде удаления только индексных лимфатических узлов, но этот вопрос остается спорным. В исследовании NADINA, первом исследовании III фазы по оценке эффективности неоадъювантной терапии ингибиторами контрольных точек, неоадъювантное назначение комбинации ипилимумаба 80 мг и ниволумаба 240 мг

1 раз в 21 день, 2 введения, позволило увеличить БРВ до 83,7 % (99 % доверительный интервал (ДИ) 73,8–94,8) в сравнении с назначением ниволумаба в адъювантном режиме – 57,2 % (99 % ДИ 45,1–72,6), отношение рисков (ОР) 0,32; $p < 0,0001$ [5]. Данные результаты нашли отражение в клинических рекомендациях 2025 г., в которых в качестве приоритетного варианта неoadъювантной терапии представлена комбинация ипилимумаба с ниволумабом. Около половины пролеченных пациентов будут иметь полный патоморфологический ответ на неoadъювантную терапию без необходимости дальнейшего адъювантного лечения.

Также неoadъювантная терапия у пациентов с наличием *BRAF*-мутации позволяет индивидуализировать дальнейшее адъювантное лечение в зависимости от патоморфологического ответа. При прогрессировании на фоне неoadъювантной иммунотерапии *BRAF*-мутированным пациентам с пораженными регионарными лимфатическими узлами рекомендовано переключение на адъювантный режим комбинированной таргетной терапии, что улучшает показатели выживаемости пациентов с III стадией заболевания [6].

Лечение пациентов с метастатической и нерезектабельной (IIIC–D) меланомой

В качестве 1-й линии терапии метастатической и нерезектабельной меланомы, как и ранее, рекомендуется применение комбинации МКА-блокаторов PD1 и CTLA4, или комбинации ингибиторов протеинкиназ BRAF и MEK, или монотерапии МКА-блокаторами PD1 (табл. 1).

Подробнее рассмотрим изменения. В новой версии клинических рекомендаций появились препараты, относящиеся к ингибиторам протеинкиназ BRAF и MEK: комбинированный прием энкорафениба в дозировке 450 мг/сут и биниметиниба 45 мг 2 раза в сутки либо монотерапия энкорафенибом 300 мг/сут. Преимущества применения энкорафениба и биниметиниба у больных метастатической меланомой с *BRAF*-мутацией продемонстрированы в рандомизированном клиническом исследовании R. Dummer и соавт. (577 пациентов). Применение данной комбинации позволило повысить 5-летние БРВ и ОВ с 10 и 21 % (при монотерапии вемурафенибом) до 23 и 35 % соответственно [7, 8]. Кроме того, пациенты, получавшие такое лечение, согласно работе Н. Gogas и соавт., отмечали улучшение качества жизни по данным опросника HRQoL [9].

При прогрессировании или непереносимости терапии ингибиторами протеинкиназ рекомендуется назначение МКА-блокаторов. Опубликованные С. Lebbé и соавт. данные по результатам исследования CheckMate 511 показали относительно более низкую частоту осложнений при использовании комбинации ниволумаба 3 мг/кг и ипилимумаба 1 мг/кг в сравнении со стандартной терапией ниволумабом 1 мг/кг

и ипилимумабом 3 мг/кг, что позволило включить эту комбинацию в новую версию клинических рекомендаций [10].

Также появилась опция назначения комбинированной терапии ипилимумабом 1 мг/кг и пембролизумабом 200 мг 1 раз в 21 день. Основанием для включения данной схемы лечения в клинические рекомендации являются результаты проспективного исследования D. Olson и соавт., демонстрирующие увеличение медианы ОВ при применении данной терапии до 24,7 мес [11].

Альтернативой международным, в настоящее время недоступным в РФ схемам двойной иммунотерапии (например, ниволумаб + ипилимумаб), может стать комбинация нуролимаба и пролголимаба (препарат BCD-217), одобренная в нашей стране в качестве терапии 1-й линии нерезектабельной или метастатической кожной меланомы. Комбинация изучалась в 2 последовательных международных двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях – OVERTON (фаза II) и OCTAVA (фаза III). В OCTAVA (NCT05732805) 271 ранее не леченного пациента с меланомой стадий IIIC–IV рандомизировали в 2 группы – применения комбинации нуролимаба (МКА-блокатор CTLA-4, 1 мг/кг) и пролголимаба (МКА-блокатор PD1, 3 мг/кг) (группа исследования) и применения пролголимаба в монорежиме (контрольная). По данным промежуточного анализа (медиана наблюдения 15,8 мес) медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) в исследуемой группе по критериям iRECIST составила 15,4 мес против 10,8 мес в контрольной (ОР 0,68). По критериям RECIST 1.1 различие было еще более наглядным – 9,9 мес против 2,8 мес соответственно. Частота объективного ответа также оказалась выше, а контроль заболевания – эффективнее при комбинированной терапии [12, 13].

Несмотря на достигнутый выигрыш в ВБП, влияние на ОВ остается недоказанным: медиана ОВ не достигнута, 12-месячная выживаемость – 84 % в обеих группах. При этом комбинированная терапия сопровождается ожидаемым ростом токсичности: тяжелые иммуноопосредованные нежелательные явления ($\geq$ III степени) отмечены у 13,3 % пациентов против 5,9 % в группе монотерапии пролголимабом, что требует осторожного отбора пациентов для назначения комбинации. Кроме того, исследование не включало прямого сравнения результатов с международными стандартами, что ограничивает их интерпретацию в глобальном контексте. Тем не менее в условиях сниженного доступа к зарубежным препаратам фиксированная комбинация нуролимаба и пролголимаба в российской клинической практике может рассматриваться как реалистичная и потенциально полезная альтернатива.

Отдельного внимания заслуживает неожиданное высокая зарегистрированная стоимость этой

Таблица 1. Варианты лечения метастатической и нерезектабельной меланомы кожи

Table 1. Treatment options for metastatic and unresectable skin melanoma

Таргетная терапия (при наличии мишени) Targeted therapy (if the target is present)	Иммуноонкологические препараты Immuno-oncology drugs	Химиотерапия Chemotherapy	Другие опции Other options
Дабрафениб ± траметиниб Dabrafenib ± trametinib	Пембролизумаб Pembrolizumab	Дакарбазин Dacarbazine	Изолированная перфузия конечности Isolated limb perfusion
Вемурафениб ± кобиметиниб Vemurafenib ± cobimetinib	Ниволумаб Nivolumab	Темозоломид Temozolomide	Стереотаксическая радиохир- рургия Stereotactic radiosurgery
Энкорафениб ± биниметиниб Encorafenib ± binimetinib	Пролголимаб Prolgolimab	Паклитаксел Paclitaxel	Химеоэмболизация Chemoembolization
Иматиниб Imatinib	Ипилимумаб Ipilimumab	Карбоплатин Carboplatin	Электрохимиотерапия* Electrochemotherapy*
	Ниволумаб + ипилимумаб Nivolumab + ipilimumab	Ломустин Lomustin	Талимоген лагерпарепвек* Talimogene laherparepvec*
	Ниволумаб + релатлимаб Nivolumab + relatlimab	Паллиативная химиотерапия и др. Palliative chemotherapy, etc.	Клинические исследования новых препаратов или методов Clinical studies of novel drugs or methods
	Клеточная терапия опухолями- фильтрующими лейкоцитами Cell therapy with tumor-infiltrating white blood cells		
Атезолизумаб + вемурафениб + кобиметиниб Atezolizumab + vemurafenib + cobimetinib			
Пембролизумаб + дабрафениб + траметиниб Pembrolizumab + dabrafenib + trametinib			

*Нет в РФ.

*Not available in the Russian Federation.

комбинации в перечне жизненно важных и необходи-
мых лекарственных средств. При стандартном курсе
терапии она может превышать совокупную стоимость
комбинированной иммунотерапии схемой «ипилиму-
маб 3 мг/кг + ниволумаб 1 мг/кг», а также менее ток-
сичной схемы «ипилимумаб 1 мг/кг + ниволумаб
3 мг/кг». При отсутствии преимуществ в ОВ, наличии
сопоставимой токсичности и высокой стоимости
включение данной комбинации в клинические реко-
мендации рабочей группой оценивается крайне взве-
шенно.

Еще одна новая опция лечения больных с мутаци-
ей *BRAF* – комбинированное назначение иммунной
и таргетной терапии МКА-блокаторами PD-L1 (ате-
золизумаб) и ингибиторами протеинкиназ (вемурафе-
ниб и кобиметиниб) [14]. Данная комбинация приме-
няется у пациентов с эквивалентом стадии IVM1d
и у больных с метастазами в головном мозге при нали-
чии неврологических симптомов. При этом тройная
терапия является предпочтительной, что подтверждает-
ся результатами многоцентрового рандомизирован-
ного двойного слепого плацебо-контролируемого

исследования III фазы IMspire150, по данным которо-
го ВБП у пациентов с неоперабельными стадиями со-
ставила 15,1 мес при назначении тройной терапии
в сравнении с 10,6 мес – комбинации вемурафениба
и кобиметиниба (ОР 0,78, 95 % ДИ 0,63–0,97; $p = 0,025$).
Данная схема имеет вводный период, в который осу-
ществляется прием вемурафениба и кобиметиниба,
а затем, начиная с 29-го дня цикла, к терапии добав-
ляется атезолизумаб [15].

Другой вариант терапии при наличии мутации
BRAF – назначение комбинации МКА-блокатора PD1
пембролизумаба (200 мг на 21 день), ингибитора про-
теинкиназы дабрафениба (150 мг 2 раза в день) и тра-
метиниба (2 мг/сут). В 1-й публикации исследования
KEYNOTE-022 комбинация 3 препаратов показала
достоверно лучшую БРВ в сравнении с комбинацией 2
(ОР 0,66; $p = 0,043$), однако это повышение оказалось
меньше, чем запланировано в статистической гипотезе.
При более длительной медиане наблюдения
(36,6 мес) при назначении триплета показатели БРВ
были выше (16,9 мес), чем при комбинации таргетных
препаратов дабрафениба и траметиниба (10,7 мес),

статистически значимые различия сохранялись (ОР 0,53, 95 % ДИ 0,34–0,83) [16].

Для пациентов с метастатической меланомой при неэффективности терапии МКА-блокаторами и ингибиторами протеинкиназ у *BRAF*-мутированных больных и неэффективности иммунотерапии у пациентов без мутации *BRAF* в качестве следующей линии терапии рекомендуется назначение схемы «ленватиниб 20 мг/сут + пембролизумаб 200 мг на 21 день». Данная комбинация доказала свою эффективность во 2-й и 3-й линии терапии у больных меланомой с III–IV стадиями заболевания в исследовании II фазы LEAP-004 [17].

Ранее считалось, что терапия МКА-блокаторами PD1 может быть назначена в постоянном режиме до наступления прогрессирования или непереносимости препарата, но в исследовании KEYNOTE-006 длительность иммунотерапии не превышала 24 мес, что может служить временным ориентиром при назначении препаратов данной группы. Кроме того, в этой работе продемонстрировано преимущество пембролизумаба над ипилимумабом по показателям выживаемости и частоте осложнений [18]. Несмотря на данные результаты, требуются дальнейшие сравнительные исследования эффективности и безопасности этих лекарств.

Тактика ведения больных метастатической меланомой после хирургического удаления всех проявлений заболевания подразумевает проведение адъювантной комбинированной терапии МКА-блокаторами CTLA4 и PD1. Это обосновано опубликованными D. Schadendorf и соавт. данными, согласно которым комбинация ниволумаба с ипилимумабом позволила значительно повысить ВБП в сравнении с плацебо (ОР 0,23, 95 % ДИ 0,13–0,41). В то же время эта комбинация могла ассоциироваться с большей частотой развития побочных явлений III–IV степени в сравнении с монотерапией ниволумабом (71 и 27 % соответственно), в связи с чем лечение прекратили 62 и 13 % пациентов, получивших комбинацию ниволумаба с ипилимумабом и ниволумаб, соответственно. Режим монотерапии ниволумабом после окончания комбинированного лечения ниволумабом с ипилимумабом представляет собой введение препарата 1 раз в 28 дней [19].

Подробнее рассмотрим схемы лечения больных меланомой, отсутствующие на данный момент в российских клинических рекомендациях, но демонстрирующие безопасность и эффективность в зарубежных исследованиях.

Одной из опций лечения больных метастатической меланомой является применение препарата талимоген лагепарепвек (T-VEC), который показал свою эффективность и хорошую переносимость в рандомизированном открытом исследовании III фазы R. Andtbacka и соавт. Применение T-VEC позволило повысить частоту стойких ответов с 2,1 % при использовании

гранулоцитарного макрофагального колониестимулирующего фактора до 16,3 % (отношение шансов 8,9; $p < 0,001$), а медиану ОВ – с 18,9 до 23,3 % (ОР 0,79, 95 % ДИ 0,62–1,00; $p = 0,051$) [20]. T-VEC не зарегистрирован на территории РФ, в связи с чем его применение не рассматривается в качестве варианта лечения меланомы в действующих клинических рекомендациях.

Еще одним способом лечения меланомы IV стадии, не используемым в нашей стране, является электрохимиотерапия, которая приводит к эффективному локальному контролю опухоли, улучшению качества жизни и показателей выживаемости. По данным многоцентрового исследования InspECT, частота объективного ответа при применении данного метода составила 74 %, а ОВ в течение 1 года – 67 % (95 % ДИ 57–77) [21].

По данным рандомизированного двойного слепого исследования II–III фазы RELATIVITY-047, применение релатлимаба в комбинации с ниволумабом при метастатической меланоме позволяет повысить медиану ВБП при монотерапии ниволумабом с 20,3 до 29,6 мес (ОР 0,79, 95 % ДИ 0,65–0,96) [22].

Оценку эффективности применения тройной комбинации препаратов ниволумаб + релатлимаб + ипилимумаб проводили в нерандомизированном исследовании RELATIVITY-048, промежуточные результаты которого представлены на ежегодном собрании ASCO (American Society of Clinical Oncology, Американское общество клинической онкологии) 2024 г. При использовании триплета частота объективного ответа составила 59 %, при этом наблюдалось сглаживание кривых Каплана–Майера ОВ и БРВ после преодоления порога 36 мес. У данного исследования есть ряд недостатков, не позволяющих абсолютно доверять полученным результатам: относительно небольшие исследуемая группа ($n = 46$) и медиана продолжительности терапии (5 мес), а 50 % больных прекратили лечение в связи с вызванными токсичностью триплета побочными эффектами, кроме того, результаты перекрестного сравнения эффективности триплета с дуплетами (ниволумаб + ипилимумаб и ниволумаб + релатлимаб) лишь косвенно говорят о его сравнительной эффективности. Необходимы дальнейшие исследования тройной комбинации препаратов [23].

В связи с недоступностью релатлимаба в нашей стране данные режимы терапии, как дуплеты, так и триплеты, не представлены в действующих клинических рекомендациях.

По данным многоцентрового исследования III фазы M. Rohaan и соавт., в ходе которого применение клеточной терапии TIL (tumor infiltrating lymphocytes, опухольинфильтрирующие лейкоциты) сравнивали с лечением ипилимумабом, медиана ВБП составила 7,2 мес в группе клеточной терапии и 3,1 мес в группе ипилимумаба (ОР 0,50, 95 % ДИ 0,35–0,72; $p < 0,001$);

частота объективного ответа составила 49 и 21 % соответственно. Кроме того, назначение TIL-терапии позволило повысить медиану ОВ с 18,9 мес при применении ипилимумаба до 25,8 мес [24]. Поскольку сравнение со стандартом лечения (ипилимумаб + ниволумаб) не проводилось, сложно судить об обоснованности внедрения такой опции. Также в многоцентровом открытом исследовании II фазы IOV-COM-202 представлено сравнение применения у больных метастатической или неоперабельной меланомой клеточной терапии (лифилецел) в комбинации с пембролизумабом и пембролизумаба в монорежиме. Добавление клеточной терапии позволило повысить частоту объективного ответа до 86 % [25]. Поскольку препараты для клеточной TIL-терапии не производятся на территории РФ, этот способ не отражен в клинических рекомендациях.

В рандомизированном клиническом исследовании II фазы EBIN ($n = 271$) оценивали эффективность добавления индукционной терапии энкорафенибом и биниметинибом длительностью 12 нед перед комбинацией иммунопрепаратов ипилимумаб + ниволумаб у больных прогрессирующей меланомой с мутацией *BRAF* V600E/K. В работе не выявлено достоверных различий ВБП между исследуемой и контрольной (без индукционной терапии) группами пациентов, но больные с повышенным уровнем лактатдегидрогеназы и пациенты с метастатическими очагами в печени могут являться кандидатами для применения последовательного назначения комбинаций ингибиторов *BRAF* и *MEK* и иммунопрепаратов [26]. Данная опция пока находится на обсуждении и не включена в российские рекомендации по лечению меланомы.

Отдельно стоит упомянуть вопрос недоступности некоторых препаратов для пациентов в рутинной практике в нашей стране, наиболее часто — ипилимумаба. На сегодня он не решен. В системе лекарственного обеспечения требуются фармакоэкономический анализ с последующим внедрением изменений в нормативное регулирование с целью повышения доступности необходимых передовых препаратов.

Лечение больных меланомой с метастазами в головном мозге

Особого внимания заслуживают изменения в клинических рекомендациях относительно тактики ведения больных меланомой с метастазами в головном мозге, которые развиваются у 28 % пациентов с данным заболеванием, что выше, чем при немелкоклеточном раке легкого (26,8 %) и HER2-позитивном раке молочной железы (11,5 %) [27]. При многофакторном анализе возможных причин метастазирования меланомы кожи в центральную нервную систему, изученных М. Hasanov и соавт., достаточную достоверность показала только экспрессия гена *31-GEP* класса 2В (ОР 9,4; $p < 0,001$) [28]. В связи с агрессивностью

течения заболевания пациентам с меланомой IIIС стадии и выше при наличии метастазов в головном мозге, больным с неврологической симптоматикой вне зависимости от стадии заболевания, а также пациентам с метастазами меланомы в головном мозге после окончания лечения для оценки его эффективности рекомендуется проведение магнитно-резонансной томографии головного мозга с внутривенным контрастированием каждые 2–3 мес, а в случае наличия противопоказаний к данному методу исследования — компьютерной томографии с контрастированием [29].

При выборе тактики ведения пациентов с метастазами в головном мозге обязательны оценка наличия резервов противоопухолевой лекарственной терапии, наличия множественных метастазов (≥ 5), а также определение прогноза ОВ по шкале GPA (graded prognostic assessment, градуированная прогностическая оценка) [30, 31]. Это связано в первую очередь с тем, что при наличии неблагоприятного прогноза рекомендуется лишь симптоматическое лечение [31, 32]. Один из способов определения прогноза, предложенный Т. Amaral и соавт. на ASCO 2024 г., является использование модели профилирования экспрессии генов, включающей оценку экспрессии 8 генов (*SERPINE2*, *GDF15*, *ITGB3*, *CXCL8*, *LOXL4*, *TGFBR1*, *PLAT*, *MLANA*). При этом выделяли пациентов группы высокого и низкого риска с показателями 5-летней БРВ 0 и 90,5 % соответственно (ОР 23,85; $p < 0,001$) [31]. Данной методики нет как в российских, так и в зарубежных клинических рекомендациях в связи с отсутствием доказанной эффективности. Стоит отметить, что стероидная терапия дексаметазоном (с ограничением дозировки до 4 мг/сут при одновременном проведении иммунотерапии или замене данного противоопухолевого препарата на бевацизумаб) проводится только при проявлении масс-эффекта и наличии у пациента клинических симптомов. Бевацизумаб рекомендован к применению при наличии симптоматического перифокального отека вокруг метастатических очагов или радионекроза, резистентных к проводимой стероидной терапии, или наличии противопоказаний к назначению стероидов. В данном случае бевацизумаб предлагается назначать внутривенно капельно в дозировке 5 мг/кг 1 раз в 2 нед или 7,5 мг/кг 1 раз в 3 нед. Данные рекомендации подтверждаются результатами метаанализа М. Khan и соавт. ($n = 89$, 12 исследований), по данным которого применение бевацизумаба у больных меланомой с поражением головного мозга, осложнившейся лучевым некрозом, вызвало рентгенологический ответ на терапию у 93 % пациентов. Кроме того, бевацизумаб купировал неврологическую симптоматику у 40 % пациентов и вызвал значительное снижение проявления симптомов у 48 % [32].

Одним из вариантов лечения пациентов с метастазами меланомы в головном мозге при наличии мутации *BRAF* и неврологических симптомов является

комбинация 3 препаратов: атезолизумаба, вемурафениба и кобиметиниба [15]. Подробнее данная схема терапии описана в предыдущем разделе, поскольку применяется не только при метастазах в головном мозге, но и у пациентов с эквивалентом IVm1d стадии.

В новых клинических рекомендациях радиотерапевтическое лечение меланомы с метастазами в головном мозге в виде стереотаксической радиотерапии (СТР) (в режимах радиохирургии/гипофракционирования) или облучения всего головного мозга (ОВГМ) может рассматриваться как самостоятельное либо в комбинациях с хирургическим вмешательством или лекарственной терапией. В случае комбинированной терапии СТР рекомендуется назначать в срок через 4–6 нед после нейрохирургической операции, либо же радиотерапевтическое лечение может проводиться в предоперационный период [28, 30]. Также радиотерапия применяется в качестве метода лечения прогрессирования с появлением метастазов в головном мозге [26, 28]. В случае же метастатического очага размером ≥ 2 см либо очага, вызывающего дислокацию срединных структур головного мозга, внутричерепную гипертензию, нарушение путей ликворооттока, а также при невозможности других способов терапии, рекомендуется выполнение открытой операции с целью удаления метастатических очагов, что подтверждается результатами систематического обзора M. Vogelbaum и соавт., включающего 32 рандомизированных исследования [27]. Стоит уточнить, что хирургическое удаление метастазов в головном мозге возможно только при такой локализации очагов, при которой операция не будет сопровождаться риском развития неврологического дефицита, а также рекомендована комбинация хирургического вмешательства с СТР.

Если прогноз ОВ пациента составляет >6 мес по шкале GPA и в его головном мозге присутствуют 1–4 метастаза с максимальным диаметром 2,0 см, также предлагается проведение СТР в режиме радиохирургии (1 фракция), что отражено в совместных клинических рекомендациях EANO (European Association of Neuro-Oncology, Европейская ассоциация нейроонкологии) и ESMO (European Society for Medical Oncology, Европейское общество медицинской онкологии) [29]. При наличии противопоказаний к хирургическому вмешательству и метастатических очагов в головном мозге >2 см в диаметре без масс-эффекта рекомендуется проведение СТР в режиме гипофракционирования (3–7 фракций). Эффект подтверждается результатами исследования D. Liew и соавт.: 2-летняя выживаемость после СТР составила 10 %, а устойчивый локальный контроль над опухолью достигнут у 73 % пациентов [33].

В случае наличия 5 и более метастатических очагов в головном мозге и благоприятном прогнозе выживаемости в качестве самостоятельного варианта лечения рекомендуется либо СТР в режиме радиохирургии

или гипофракционирования, либо ОВГМ (при невозможности проведения СТР и нейрохирургии вследствие прогрессирующего течения заболевания и множественного обширного поражения вещества головного мозга). Суммарные дозы ОВГМ составляют 20, 30 и 37,5 Гр (5, 10 и 15 фракций соответственно). Однако в случае комбинации СТР с ОВГМ следует редуцировать дозы СТР на 20–25 % от исходной с целью уменьшения риска формирования постлучевых изменений [28]. При крупных метастазах или метастатических очагах любого размера с перифокальным отеком, помимо рекомендуемой лекарственной противоопухолевой терапии, назначают предварительное хирургическое лечение или проведение СТР, а в случае невозможности локального лечения – комбинированную таргетную терапию BRAF- и MEK-ингибиторами. Данная стратегия находит подтверждение в совместных рекомендациях ASCO, SNO (Society for Neuro-Oncology, Общество нейроонкологии) и ASTRO (American Society for Radiation Oncology, Американское общество радиационной онкологии) [27].

Лечение метастатической и нерезектабельной меланомы кожи (IIIC–D нерезектабельная – IV стадии) у лиц моложе 18 лет

Несмотря на недостаточное количество исследований по лечению меланомы у детей, ряд лекарственных препаратов изучался в небольших нерандомизированных исследованиях, что послужило основой для их включения в новые клинические рекомендации.

В исследовании II фазы KEYNOTE-051, включающем 155 пациентов с различными злокачественными новообразованиями (с меланомой – 8 (5 %)) или PD-L1+-солидными опухолями и лимфомой, при применении МКА-блокатора PD1 пембролизумаба (2 мг/кг) не зарегистрировано ни одного объективного ответа среди пациентов с меланомой [34]. Это может быть связано с тем, что 4 пациента были в возрасте ≤ 3 лет. Меланома в этой возрастной группе отличается от меланомы подростков, которая по своим биологическим характеристикам близка к меланоме кожи взрослых.

В исследованиях В. Geoerger и соавт. [35] и М. Merchant и соавт. [36] рассмотрено применение МКА-блокатора CTLA4 ипилимумаба (3 мг/кг) у детей в возрасте старше 2 лет с метастатической или неоперабельной формами меланомы. При наблюдении более 1 года ипилимумаб демонстрировал результаты, схожие с результатами терапии у взрослых. Также возможно применение ниволумаба (3 мг/кг) длительно – 14 дней у пациентов в возрасте менее 6 мес [37].

Использование ингибиторов BRAF также недостаточно изучено у детей. В исследовании I фазы BRIM-P, включающем 6 пациентов старше 12 лет с метастатической меланомой с мутацией в гене BRAF, в ходе которого сравнивали применение вемурафениба 2 раза в день внутрь в дозировках 720 и 960 мг, эффективная

и переносимая дозы не определены из-за малой выборки пациентов, объективного ответа не зарегистрировано [38–40].

Еще одна опция терапии детей начиная с 5 мес включает проведение химиотерапии дакарбазином (250 мг/м²) длительностью 21 день, тем не менее данная схема может быть использована у детей только после проведения консилиума в федеральном центре и по решению врачебной комиссии [41].

Лечение меланомы слизистых оболочек

Основным методом лечения локальных стадий заболевания при меланоме слизистых оболочек в новой версии клинических рекомендаций, как и в предыдущей, является хирургическое вмешательство.

При меланоме слизистых оболочек полости и придаточных пазух носа, полости рта, ротоглотки, гортаноглотки и гортани при стадии T3–4a рекомендовано

хирургическое лечение с последующей лучевой терапией на область первичной опухоли. По новым рекомендациям суммарная очаговая доза равна 46–55 Гр на зоны низкого и 54–63 Гр на зоны среднего риска, по данным предыдущих клинических рекомендаций суммарная очаговая доза на области низкого и среднего риска составляла 50–63 Гр [42–46].

Заключение

В статье рассмотрены основные изменения в клинических рекомендациях по лечению меланомы кожи и слизистых оболочек. Наиболее значимые изменения коснулись раздела лекарственного лечения в связи с появлением новых препаратов и их комбинаций, кроме того, расширились показания для проведения радиотерапии пациентам с меланомой. Вместе с тем требуется дальнейшее изучение новых направлений лечения в рамках клинических исследований.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Luke J.J., Rutkowski P., Queirolo P. et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2022;399(10336):1718–29. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00562-1
2. Kirkwood J.M., del Vecchio M., Weber J. et al. Adjuvant nivolumab in resected stage IIB/C melanoma: primary results from the randomized, phase 3 CheckMate 76K trial. *Nat Med* 2023;29(11):2835–43. DOI: 10.1038/s41591-023-02583-2
3. Blank C.U., Rozeman E.A., Fanchi L.F. et al. Neoadjuvant versus adjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma. *Nat Med* 2018;24(11):1655–61. DOI: 10.1038/s41591-018-0198-0
4. Rozeman E.A., Menzies A.M., van Akkooi A.C.J. et al. Identification of the optimal combination dosing schedule of neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma (OpACIN-neo): a multicentre, phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol* 2019;20(7):948–60. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30151-2
5. Blank C.U., Lucas M.W., Scolyer R.A. et al. Neoadjuvant nivolumab plus ipilimumab versus adjuvant nivolumab in macroscopic, resectable stage III melanoma: the phase 3 NADINA trial. *J Clin Oncol* 2024;42(suppl 17):LBA2. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.17_suppl.LBA2
6. Blank C.U., Reijers I.L.M., Saw R.P.M. et al. Survival data of PRADO: A phase 2 study of personalized response-driven surgery and adjuvant therapy after neoadjuvant ipilimumab (IPI) and nivolumab (NIVO) in resectable stage III melanoma. *J Clin Oncol* 2022;40(suppl_16):9501. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.9501
7. Dummer R., Flaherty K.T., Robert C. et al. 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(36):4178–88. DOI: 10.1200/JCO.21.02659
8. Dummer R., Ascierto P.A., Gogas H.J. et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with *BRAF*-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(5):603–15. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30142-6
9. Gogas H., Dummer R., Ascierto P.A. et al. Quality of life in patients with *BRAF*-mutant melanoma receiving the combination encorafenib plus binimetinib: results from a multicentre, open-label, randomised, phase III study (COLUMBUS). *Eur J Cancer* 2021;152:116–28. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.04.028
10. Lebbe C., Meyer N., Mortier L. et al. Evaluation of two dosing regimens for nivolumab in combination with ipilimumab in patients with advanced melanoma: results from the phase IIb/IV CheckMate 511 Trial. *J Clin Oncol* 2019;37(11):867–75. DOI: 10.1200/JCO.18.01998
11. Olson D.J., Eroglu Z., Brockstein B. et al. Pembrolizumab plus ipilimumab following anti-PD-1/L1 failure in melanoma. *J Clin Oncol* 2021;39(24):2647–55. DOI: 10.1200/JCO.21.00079
12. Самойленко И.В., Демидов Л.В., Моисеенко В.М. и др. Эффективность и безопасность препарата нурулимаб + пролголимаб с продолжением терапии пролголимабом по сравнению с монотерапией пролголимабом в качестве 1-й линии терапии пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой: финальные результаты фазы II клинического исследования OBERTON. *Современная Онкология* 2023;25(3):313–24. DOI: 10.26442/18151434.2023.3.202463
13. Samoylenko I.V., Demidov L.V., Moiseenko V.M. et al. Efficacy and safety of nurulimab + prolgolimab with continued prolgolimab therapy compared to prolgolimab alone as first-line therapy in patients with unresectable or metastatic melanoma: final results of the phase II OBERTON clinical study. *Sovremennaya onkologiya = Journal of Modern Oncology* 2023;25(3):313–24. (In Russ.). DOI: 10.26442/18151434.2023.3.202463
14. Demidov L., Samoylenko I., Kharkevich G. et al. Proved clinical benefit of low-dose anti-CTLA4 + anti-PD-1 immunotherapy versus mono anti-PD-1 therapy in patients unresectable or metastatic melanoma: phase III OCTAVA trial (abstract). *Cancer Res* 2025;85(8_Suppl_1):653. DOI: 10.1158/1538-7445.AM2025-653
15. Samoylenko I.V., Kolontareva Yu.M., Kogay E.V. et al. Triple combination of vemurafenib, cobimetinib, and atezolizumab in real clinical practice in the Russian Federation: results of the A1 cohort of the ISABELLA study. *Front Oncol* 2024;14:1395378. DOI: 10.3389/fonc.2024.1395378

15. Gutzmer R., Stroyakovskiy D., Gogaset H. et al. Atezolizumab, vemurafenib, and cobimetinib as first-line treatment for unresectable advanced *BRAF*(V600) mutation-positive melanoma (IMspire150): primary analysis of the randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2020;395(10240):1835–44. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30934-X
16. Ferrucci P.F., Di Giacomo A.M., Del Vecchio M. et al. KEYNOTE-022 part 3: a randomized, double-blind, phase 2 study of pembrolizumab, dabrafenib, and trametinib in *BRAF*-mutant melanoma. *J Immunother Cancer* 2020;8(2):e001806. DOI: 10.1136/jitc-2020-001806
17. Arance A., de la Cruz-Merino L., Petrella T.M. et al. Phase II LEAP-004 study of lenvatinib plus pembrolizumab for melanoma with confirmed progression on a programmed cell death protein-1 or programmed death ligand 1 inhibitor given as monotherapy or in combination. *J Clin Oncol* 2023;41(1):75–85. DOI: 10.1200/JCO.22.00221
18. Robert C., Ribas A., Schachter J. et al. Pembrolizumab *versus* ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2019;20(9):1239–51. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30388-2
19. Schadendorf D., Hassel J.C., Fluck M. et al. Adjuvant immunotherapy with nivolumab (NIVO) alone or in combination with ipilimumab (IPI) *versus* placebo in stage IV melanoma patients with no evidence of disease (NED): a randomized, double-blind phase II trial (IMMUNED). *Ann Oncol* 2019;30:v903–v904. DOI: 10.1093/annonc/mdz394.064
20. Andtbacka R.H., Kaufman H.L., Collichio F. et al. Talimogene laherparepvec improves durable response rate in patients with advanced melanoma. *J Clin Oncol* 2015;33(25):2780–8. DOI: 10.1200/JCO.2014.58.3377
21. Kunte C., Letulé V., Gehl J. et al. Electrochemotherapy in the treatment of metastatic malignant melanoma: a prospective cohort study by InspECT. *Br J Dermatol* 2017;176(6):1475–85. DOI: 10.1111/bjd.15340
22. Tawbi H.A., Hodi F.S., Lipson E.J. et al. Nivolumab (NIVO) plus relatlimab (RELA) *versus* NIVO in previously untreated metastatic or unresectable melanoma (RELATIVITY-047): overall survival (OS) and melanoma-specific survival (MSS) outcomes at 3 years. *J Clin Oncol* 2024;42(suppl_16):9524. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.9524
23. Ascierto P.A., Dummer R., Gaudy-Marqueste C. et al. Efficacy and safety of triplet nivolumab, relatlimab, and ipilimumab (NIVO + RELA + IPI) in advanced melanoma: results from RELATIVITY-048. *J Clin Oncol* 2024;42(suppl_16):9504. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.9504
24. Rohaan M.W., Borch T.H., van den Berg J.H. et al. Tumor-infiltrating lymphocyte therapy or ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2022;387(23):2113–25. DOI: 10.1056/NEJMoa2210233
25. Schoenfeld A.J., Lee S.M., de Spéville B.D. et al. Lifileucel, an autologous tumor-infiltrating lymphocyte monotherapy, in patients with advanced non-small cell lung cancer resistant to immune checkpoint inhibitors. *Cancer Discov* 2024;14(8):1389–402. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-23-1334
26. Robert C., Dutriaux C., Oppong F.B. et al. Combination of encorafenib and binimetinib followed by ipilimumab and nivolumab *versus* ipilimumab and nivolumab in patients with advanced *BRAF*-V600E/K-mutated melanoma: The primary analysis of an EORTC randomized phase II study (EBIN). *J Clin Oncol* 2024;42(suppl_17):LBA9503. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.17_suppl.LBA9503
27. Vogelbaum M.A., Brown P.D., Messersmith H. et al. Treatment for brain metastases: ASCO-SNO-ASTRO Guideline. *J Clin Oncol* 2022;40(5):492–516. DOI: 10.1200/JCO.21.02314
28. Hasanov M., Martin B., Hasanov E. et al. The 31-GEP to identify patients with localized cutaneous melanoma at the highest risk of metastasis to the central nervous system. *J Clin Oncol* 2024;42(suppl_16):9530. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.9530
29. Le Rhun E., Guckenberger M., Smits M. et al. EANO-ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with brain metastasis from solid tumors. *Ann Oncol* 2021;32(11):1332–47. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.07.016
30. Sperduto P.W., Mesko S., Li J. et al. Survival in patients with brain metastases: summary report on the updated diagnosis-specific graded prognostic assessment and definition of the eligibility quotient. *J Clin Oncol* 2020;38(32):3773–84. DOI: 10.1200/JCO.20.01255
31. Amaral T., Chatzioannou E., Nuebling A. et al. Identification of patients at high risk for relapse using the Merlin Assay (CP-GEP) in an independent cohort of 451 patients (pts) with stage I/II melanoma who did not undergo sentinel lymph node biopsy. *J Clin Oncol* 2024;42(suppl_16):9574. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.9574
32. Khan M., Zhao Z., Arooj S., Liao G. Bevacizumab for radiation necrosis following radiotherapy of brain metastatic disease: a systematic review & meta-analysis. *BMC Cancer* 2021;21(1):167. DOI: 10.1186/s12885-021-07889-3
33. Liew D.N., Kano H., Kondziolka D. et al. Outcome predictors of Gamma Knife surgery for melanoma brain metastases. *Clinical article. J Neurosurg* 2011;114(3):769–79. DOI: 10.3171/2010.5.JNS1014
34. Georger B., Kang H.J., Yalon-Oren M. et al. Pembrolizumab in pediatric patients with advanced melanoma or a PD-L1-positive, advanced, relapsed, or refractory solid tumor or lymphoma (KEYNOTE-051): interim analysis of an open-label, single-arm, phase 1–2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(1):121–33. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30671-0
35. Georger B., Bergeron C., Gore L. et al. Phase II study of ipilimumab in adolescents with unresectable stage III or IV malignant melanoma. *Eur J Cancer* 2017;86:358–63. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.09.032
36. Merchant M.S., Wright M., Baird K. et al. Phase I clinical trial of ipilimumab in pediatric patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 2016;22(6):1364–70. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-15-0491
37. Weyand A.C., Mody R.J., Rabah R.M., Oipari V.P. PD-1 inhibition in congenital pigment synthesizing metastatic melanoma. *Pediatr Blood Cancer* 2018;65(1). DOI: 10.1002/pbc.26702
38. Chisholm J.C., Suvada J., Dunkel I.J. et al. BRIM-P: a phase I, open-label, multicenter, dose-escalation study of vemurafenib in pediatric patients with surgically incurable, *BRAF* mutation-positive melanoma. *Pediatr Blood Cancer* 2018;65(5):e26947. DOI: 10.1002/pbc.26947
39. Bay S.B., Kebudi R., Zulfikar B. Cutaneous adverse event associated with vemurafenib in a 3-year-old pediatric patient with *BRAF* mutation-positive metastatic melanoma and factor X deficiency. *Melanoma Res* 2019;29(1):99–101. DOI: 10.1097/CMR.0000000000000537
40. Bay S.B., Gorgun O., Kebudi R. Children with malignant melanoma: a single center experience from Turkey. *Turk Pediatri Ars* 2020;55(1):39–45. DOI: 10.14744/TurkPediatriArs.2019.90022
41. Boddie A.W. Jr, Cangir A. Adjuvant and neoadjuvant chemotherapy with dacarbazine in high-risk childhood melanoma. *Cancer* 1987;60(8):1720–3. DOI: 10.1002/1097-0142(19871015)60:8<1720::aid-cnrcr2820600805>3.0.co;2-h
42. Wada H., Nemoto K., Ogawa Y. et al. A multi-institutional retrospective analysis of external radiotherapy for mucosal melanoma of the head and neck in Northern Japan. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2004;59(2):495–500. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2003.11.013
43. Samstein R.M., Carvajal R.D., Postow M.A. et al. Localized sinonasal mucosal melanoma: outcomes and associations with stage, radiotherapy, and positron emission tomography response. *Head Neck* 2016;38(9):1310–7. DOI: 10.1002/hed.24435
44. Saigal K., Weed D.T., Reis I.M. et al. Mucosal melanomas of the head and neck: the role of postoperative radiation therapy. *ISRN Oncol* 2012;2012:785131. DOI: 10.5402/2012/785131

45. Plavc G., But-Hadzic J., Anicin A. et al. Mucosal melanoma of the head and neck: a population-based study from Slovenia, 1985–2013. *Radiat Oncol* 2016;11(1):137. DOI: 10.1186/s13014-016-0712-9
46. Krenkli M., Masini L., Kaanders J.H. et al. Radiotherapy in the treatment of mucosal melanoma of the upper aerodigestive tract: analysis of 74 cases. *A Rare Cancer Network study. Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(3):751–9. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.01.016

Вклад авторов

И.В. Самойленко: разработка концепции и дизайна исследования, научное редактирование, утверждение окончательного варианта текста;
Я.В. Беленькая: сбор и обработка материалов, написание и редактирование текста;
М.Е. Абрамов, М.Д. Алиев, С.М. Банов, Т.С. Бельшева, Г.И. Гафтон, А.В. Голанов, Л.В. Демидов, Н.В. Жукова, А.Р. Зарецкий, В.В. Мордовцева, А.В. Новик, К.В. Орлова, Э.К. Сарибекян, Д.Л. Строяковский, О.П. Трофимова, А.А. Феденко, Т.К. Харатишвили, Г.Ю. Харкевич, А.Н. Юрченков: редактирование текста.

Authors' contributions

I.V. Samoylenko: concept and design of the study, scientific editing, approval of the final version of the text;
Ya.V. Belenkaya: data collection and processing, text writing and editing;
M.E. Abramov, M.D. Aliev, S.M. Banov, T.S. Belysheva, G.I. Gafton, A.V. Golanov, L.V. Demidov, N.V. Zhukova, A.R. Zaretskiy, V.V. Mordovtseva, A.V. Novik, K.V. Orlova, E.K. Saribekyan, D.L. Stroyakovskiy, O.P. Trofimova, A.A. Fedenko, T.K. Kharatishvili, G.Yu. Kharkevich, A.N. Yurchenkov: text editing.

ORCID авторов / ORCID of authors

И.В. Самойленко / I.V. Samoylenko: <https://orcid.org/0000-0001-7150-5071>
Я.В. Беленькая / Ya.V. Belenkaya: <https://orcid.org/0000-0003-2163-1752>
М.Е. Абрамов / M.E. Abramov: <https://orcid.org/0000-0003-4754-2352>
М.Д. Алиев / M.D. Aliev: <https://orcid.org/0000-0003-2706-4138>
С.М. Банов / S.M. Banov: <https://orcid.org/0000-0002-6510-7883>
Т.С. Бельшева / T.S. Belysheva: <https://orcid.org/0000-0001-5911-553X>
Г.И. Гафтон / G.I. Gafton: <https://orcid.org/0000-0003-3172-2201>
А.В. Голанов / A.V. Golanov: <https://orcid.org/0000-0002-0976-4547>
Л.В. Демидов / L.V. Demidov: <https://orcid.org/0000-0002-8562-6082>
Н.В. Жукова / N.V. Zhukova: <https://orcid.org/0000-0002-0619-2205>
А.Р. Зарецкий / A.R. Zaretskiy: <https://orcid.org/0000-0002-7778-6617>
В.В. Мордовцева / V.V. Mordovtseva: <https://orcid.org/0000-0002-6396-2720>
А.В. Новик / A.V. Novik: <https://orcid.org/0000-0002-2430-4709>
К.В. Орлова / K.V. Orlova: <https://orcid.org/0000-0002-0442-5917>
Э.К. Сарибекян / E.K. Saribekyan: <https://orcid.org/0000-0003-0307-8252>
Д.Л. Строяковский / D.L. Stroyakovskiy: <https://orcid.org/0000-0003-1973-1092>
О.П. Трофимова / O.P. Trofimova: <https://orcid.org/0000-0002-7204-370X>
А.А. Феденко / A.A. Fedenko: <https://orcid.org/0000-0003-4927-5585>
Т.К. Харатишвили / T.K. Kharatishvili: <https://orcid.org/0000-0002-8135-4841>
Г.Ю. Харкевич / G.Yu. Kharkevich: <https://orcid.org/0000-0002-5487-2299>
А.Н. Юрченков / A.N. Yurchenkov: <https://orcid.org/0000-0003-1973-1092>

Конфликт интересов. Авторы заявляют 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: 15.05.2025. **Принята к публикации:** 22.07.2025. **Опубликована онлайн:** 29.08.2025.

Article submitted: 15.05.2025. **Accepted for publication:** 22.07.2025. **Published online:** 29.08.2025.