

Оригинальная статья | Original article



3.1.6 — Онкология, лучевая терапия

УДК 616-006.81.04

<https://doi.org/10.52420/umj.23.4.116>

<https://elibrary.ru/UJQGXH>

Отдаленные результаты лечения пациентов с IV стадией злокачественной меланомы в Свердловской области

Владислав Владимирович Петкау^{1,2}✉, Елизавета Павловна Белоглазова^{1,2},
Анна Викторовна Соколова³

¹ Свердловский областной онкологический диспансер, Екатеринбург, Россия

² Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия

³ Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии, Екатеринбург, Россия

✉ vpetkau@yandex.ru

Аннотация

Введение. Несмотря на успехи в ранней диагностике, в 5–10 % случаев меланома выявляется на IV стадии. В последние годы произошёл прорыв в лекарственном лечении метастатической меланомы. На этом фоне современные данные по общей выживаемости (ОВ) этой группы больных в России актуальны, но публикуются редко.

Цель работы — оценка ОВ больных меланомой IV стадии в зависимости от клинических и биологических характеристик опухоли, проведенного лечения в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы. Ретроспективно изучена медицинская документация в медицинской информационной системе «Медофис» и региональной информационной системе ОНКОР 300 пациентов, жителей Свердловской области, с впервые установленной IV стадией меланомы кожи, впервые выявленной с 1 января 2014 г. по 1 января 2023 г. Наблюдение осуществлялось до 1 февраля 2024 г.

Результаты. Противоопухолевую лекарственную терапию по поводу злокачественной меланомы кожи получили 61,3 % пациентов. Анализ на *BRAF*-мутацию выполнен у 46,3 % от общего числа пациентов (75,5 % от получивших специализированное лечение). Мутация в гене *BRAF* выявлена в 52,5 % случаев. 1-летняя ОВ больных злокачественной меланомой кожи составила 47,0 %, 3-летняя — 27,3 %. Показатели ОВ были лучше в группе больных с метастазами в ЦНС и лимфатические узлы, хуже — с метастазами в печень. 1-и 3-летняя ОВ пациентов, получавших таргетную терапию, — 66,7 % и 38,9 % соответственно. Эти же показатели для иммунной терапии составили 80,8 % и 53,4 %. С 2014 по 2023 г. удельный вес пациентов, получавших таргетную терапию или терапию ингибиторами контрольных точек, вырос с 11,5 % до 69,7 %.

Заключение. Отмечен рост медианы ОВ, 1-и 3-летней ОВ в зависимости от времени диагностирования заболевания, проведения специализированного лечения, количества линий лекарственной терапии, применения таргетных препаратов, ингибиторов контрольных точек.

Ключевые слова: меланома, IV стадия, выживаемость, таргетная терапия, терапия ингибиторами контрольных точек, *BRAF*-мутация, Свердловская область

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом Свердловского областного онкологического диспансера (протокол № 12 от 18 декабря 2023 г.). Одобрение и процедура проведения протокола получена согласно принципам Хельсинкской декларации.

Для цитирования: Петкау В. В., Белоглазова Е. П., Соколова А. В. Отдаленные результаты лечения пациентов с IV стадией злокачественной меланомы в Свердловской области // Уральский медицинский журнал. 2024. Т. 23, № 4. С. 116–126. DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.4.116>. EDN: <https://elibrary.ru/UJQGXH>.

Long-Term Results of Treatment of Patients with Stage IV Malignant Melanoma in the Sverdlovsk Region

Vladislav V. Petkau^{1,2✉}, Elizaveta P. Beloglazova^{1,2}, Anna V. Sokolova³

¹ Sverdlovsk Regional Oncological Center, Ekaterinburg, Russia

² Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia

³ Ural Research Institute of Dermatovenereology and Immunopathology, Ekaterinburg, Russia

✉ vpetkau@yandex.ru

Abstract

Introduction. Despite advances in early diagnosis, in 5–10 % of cases, melanoma is detected at stage IV. In recent years, there have been breakthroughs in the drug treatment of metastatic melanoma. Against this background, modern data on overall survival (OS) of this group of patients in Russia are relevant, but rarely published.

Objective — to assess the OS of patients with stage IV melanoma depending on the clinical and biological characteristics of the tumor and the treatment performed in real clinical practice.

Materials and methods. We retrospectively studied medical documentation in the Medofis medical information system and the regional information system ONKOR of 300 patients, residents of the Sverdlovsk region, with the first stage IV of skin melanoma, first identified from 1 January 2014 to 1 January 2023. Observation was carried out until 1 February 2024.

Results. 61.3 % of patients received antitumor drug therapy. Analysis for the *BRAF* mutation was performed in 46.3 % of the total number of patients (75.5 % of those who received specialized treatment). A mutation in the *BRAF* gene was detected in 52.5 % of cases. The 1-year OS of patients with malignant melanoma of the skin was 47.0 %, the 3-year OS was 27.3 %. Survival rates for patients receiving targeted or immune therapy were higher. From 2014 to 2023, the proportion of patients receiving targeted therapy or checkpoint inhibitor therapy increased from 11.5 % to 69.7 %.

Conclusions. There was an increase in median OS, 1-year and 3-year OS depending on the time of diagnosis of the disease, specialized treatment, number of lines of drug therapy, use of targeted drugs, checkpoint inhibitors.

Keywords: melanoma, stage IV, survival, targeted therapy, checkpoint inhibitor therapy, *BRAF* mutation, Sverdlovsk region

Conflicts of interest. The authors declare the absence of obvious or potential conflicts of interest.

Conformity with the principles of ethics. The study protocol was approved by the Local Ethical Committee of the Sverdlovsk Regional Oncology Center (protocol No. 12 dated 18 December 2023). Approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki.

For citation: Petkau VV, Beloglazova EP, Sokolova AV. Long-term results of treatment of patients with stage IV malignant melanoma in the Sverdlovsk region. *Ural Medical Journal*. 2024;23(4):116–126. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.52420/umj.23.4.116>. EDN: <https://elibrary.ru/UJQGXXH>.

© Петкай В. В., Белоглазова Е. П., Соколова А. В., 2024

© Petkau V. V., Beloglazova E. P., Sokolova A. V., 2024

Введение

Меланома является самой летальной формой злокачественных образований кожи — она вызывает более 80 % смертей, приходящихся на эту группу новообразований. В России и во всем мире наблюдается тенденция к неуклонному росту заболеваемости меланомой кожи. Так, в 2013 г. в нашей стране зарегистрировано 8974 новых случая меланомы кожи, в 2021 — 11 412. Распространенность меланомы с 2014 по 2022 г. выросла на 33 % [1]. Параллельно происходит снижение смертности от меланомы, более выраженное среди женского населения [2, 3].

Несмотря на широкое внедрение дерматоскопии и наличие онкологической настороженности у дерматологов, в 5–10 % случаев меланомы выявляются на IV стадии. 5-летняя общая выживаемость (ОВ) при генерализованной меланоме составляла одно десятилетие назад примерно 15–20 %, а 10-летняя — 10–15 % [4]. В работе Winge-Main et al. исследованы данные норвежских пациентов за 10 лет. Выживаемость зависела от стадии заболевания. Так, 3-летняя ОВ при IIB-стадии составила 74,5 %, IIC — 48,7 %, IIIA — 91,5 %, IIIB — 76,7 %, IIIC — 63,1 % IIID — 55,4 %, IV — 63,7 % [5].

Продолжительность жизни пациентов с метастатической меланомой растет, что связано с внедрением в практику таргетной и иммунной терапии [6, 7]. 1-летняя выживаемость пациентов со злокачественной меланомой при использовании современных препаратов достигает 70–75 %. Так, 1-летняя ОВ у больных, получавших пембролизумаб, составила 74,1 % при приеме препарата каждые 2 недели и 68,4 % при приеме раз в 3 недели [8]. В исследовании эффективности комбинации дабрафениба и траметиниба выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила 21 % через 4 года и 19 % через 5 лет. 4-летняя ОВ — 37 %, 5-летняя — 34 % [9]. В исследовании KEYNOTE-001 представлены данные 5-летней выживаемости пациентов с прогрессирующей меланомой, получавших лечение пембролизумабом. 5-летняя ОВ составила 34 % у всех пациентов и 41 % у пациентов, ранее не получавших лечения; медиана ОВ — 23,8 и 38,6 месяцев соответственно [10]. В работе Larkin et al. ОВ через 5 лет составила 52 % в группе пациентов, получавших лечение ниволумабом и ипилимумабом; 44 % — ниволумабом; 26 % — ипилимумабом [11].

Метастазы меланомы могут поражать как кожные покровы и лимфатические узлы (до 40 % больных), так и внутренние органы (легкие — 18–36 %, печень — 14–20 %, головной мозг — 12–20 %, кости — 11–17 %) [12]. Пациенты с метастазами в кожу, мягкие ткани и (или) бассейны лимфатических узлов (M1a) имеют самую высокую годовичную выживаемость (62 %). Пациенты с метастазами в легкие (M1b) имеют промежуточные показатели (годовичная выживаемость — 53 %). Наконец, пациенты с нелегочными висцеральными метастазами и (или) повышенным уровнем ЛДГ в сыворотке (M1c) имеют наихудшую годовичную выживаемость среди пациентов с IV стадией (33 %) [13]. Более чем у 50 % больных с генерализованной меланомой отмечается метастатическое поражение головного мозга, при котором медиана ОВ близка к 4 месяцам [14]. Также на ОВ негативно влияют следующие факторы: плохое функциональное состояние, большое количество (>3) органов, пораженных метастазами, поражения печени и висцеральные поражения непеченочных органов (предикторы худшей выживаемости) [15].

Российские популяционные данные по ОВ пациентов со злокачественной меланомой кожи IV стадии публикуются редко. По ним косвенно можно судить о доступности и подходах в лекарственной терапии в реальной практике.

Цель исследования — оценка ОВ больных меланомой IV стадии, у которых заболевание впервые выявлено в период с 1 января 2014 г. по 1 января 2023 г., в зависимости от клинических и биологических характеристик опухоли, проведенного лечения в условиях реальной клинической практики.

Материалы и методы

Ретроспективно изучена медицинская документация в медицинской информационной системе «Медофис» и региональной информационной системе ОНКОР пациентов, жителей Свердловской области, с установленной IV стадией меланомы кожи. Пациентов включали в исследование, если у них впервые диагностирована злокачественная меланомы с 1 января

2014 г. по 1 января 2023 г. Наблюдение осуществлялось до 1 февраля 2024 г. Медиана времени наблюдения составила 56,8 месяцев. Для включения в исследование пациенты должны были соответствовать следующим критериям: наличие гистологически подтвержденной злокачественной меланомы кожи IV стадии и возраст ≥ 18 лет на момент постановки диагноза. Всего выявлено 300 больных, соответствовавших критериям отбора. Все пациенты получали лечение согласно клиническим рекомендациям [16].

Средний возраст пациентов на момент постановки диагноза составил 60,7 (18–98) лет. При этом 176 больных (58,7 %) были старше 60 лет, а 83 (27,7 %) — старше 70 лет. Распределение пациентов по полу равное: 49,7 % мужчин и 50,3 % женщин.

Самыми частыми локализациями метастазов были лимфатические узлы (184; 61,3 %), мягкие ткани и кожа (134; 44,7 %). Реже меланома метастазировала в печень (66; 22,0 %), кости (58; 19,3 %), легкие (116; 38,7 %) и головной мозг (67; 22,3 %).

Статистический анализ проводился с использованием программы StatTech 4.1.5 («Стат-тех», Россия). Обработка полученного материала проведена с использованием стандартных математических методов.

Качественные и категориальные признаки представлены в абсолютных и относительных величинах (N , %). Значимость различий количественных показателей в двух группах оценивалась с помощью U -критерия Манна — Уитни. Сравнение процентных долей при анализе многопольных таблиц сопряженности выполнялось с помощью χ^2 -критерия Пирсона. χ^2 -критерий, точный критерий Фишера и Z -критерий использовали для анализа различий между пропорциями в изучаемых подгруппах.

Общую выживаемость (ОВ) определяли в интервале от даты установления диагноза до даты смерти или окончания срока наблюдения. Медианы ОВ и их стандартные ошибки рассчитывали методом Каплана — Майера. Сравнение показателей ОВ в группах осуществляли с помощью лог-рангового теста.

Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Противоопухолевую лекарственную терапию по поводу злокачественной меланомы кожи получили 184 пациента (61,3 %), т.е. 113 больным (37,7 %) предложена только симптоматическая терапия. Пожилые пациенты (старше 70 лет) получали какую-либо терапию реже, чем более молодые. Так, среди пожилых терапию получили 37/83 больных (44,6 %), что ниже показателя во всей популяции. В группе более молодых пациентов терапия проводилась в 147/217 случаях (67,7 %), что выше среднего показателя в общей группе: эти отличия статистически достоверны ($p < 0,001$).

Среди больных, получавших лекарственную терапию, только одна линия терапии проведена в 112 случаях (60,9 %); 40 пациентов (21,7 %) получили 2 линии терапии, 32 больных (17,4 %) — 3 и более линии (рис. 1). Из пациентов, которым проводилась хотя бы 1 линия терапии, таргетную терапию получили 54 пациента (29,4 %), терапию ингибиторами контрольных точек — 73 (39,7 %).

В первой линии лекарственной терапии самым часто назначаемым препаратом стал дакарбазин (49; 26,6 %), на втором месте — терапия в режиме дабрафениб + траметиниб (32; 17,4 %), третьем — интерферон альфа (25; 13,6 %). Во второй линии наиболее частыми вариантами терапии стали карбоплатин + паклитаксел (17; 23,6 %), пембролизумаб (9; 12,5 %) и дакарбазин (8; 11,1 %). Из пациентов, получавших третью линию терапии, назначались карбоплатин + паклитаксел (8; 25 %), дакарбазин (4; 12,5 %) и ниволумаб (4; 12,5 %).

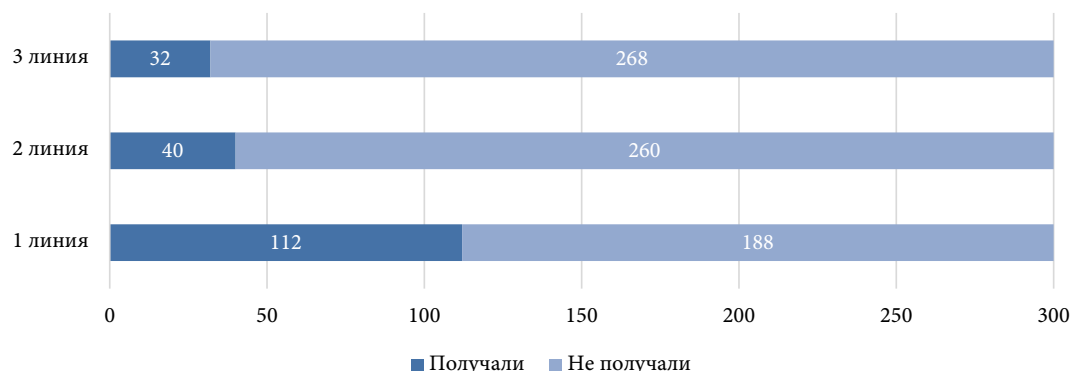


Рис. 1. Распределение пациентов в зависимости от количества проведенных линий противопухоловой лекарственной терапии

Анализ на *BRAF*-мутацию выполнен у 139 человек (46,3 % от общего числа включенных в исследование пациентов; 75,5 % от получивших специализированное лечение). Мутация в гене *BRAF* выявлена в 73 случаях (52,5 %). При этом только 48 пациентов в этой группе получили таргетную терапию (65,8 %).

При медиане времени наблюдения 57,3 месяцев медиана ОВ у всех пациентов в исследовании составила 10,1 месяцев. 1-летняя ОВ больных злокачественной меланомой кожи составила 47,0 %, 3-летняя — 27,3 %.

Показатели выживаемости для больных, получавших таргетную или иммунную терапию, были выше, нежели таковые во всей популяции. 1-и 3-летняя ОВ пациентов, получавших таргетную терапию, — 66,7 % и 38,9 % соответственно (рис. 2).

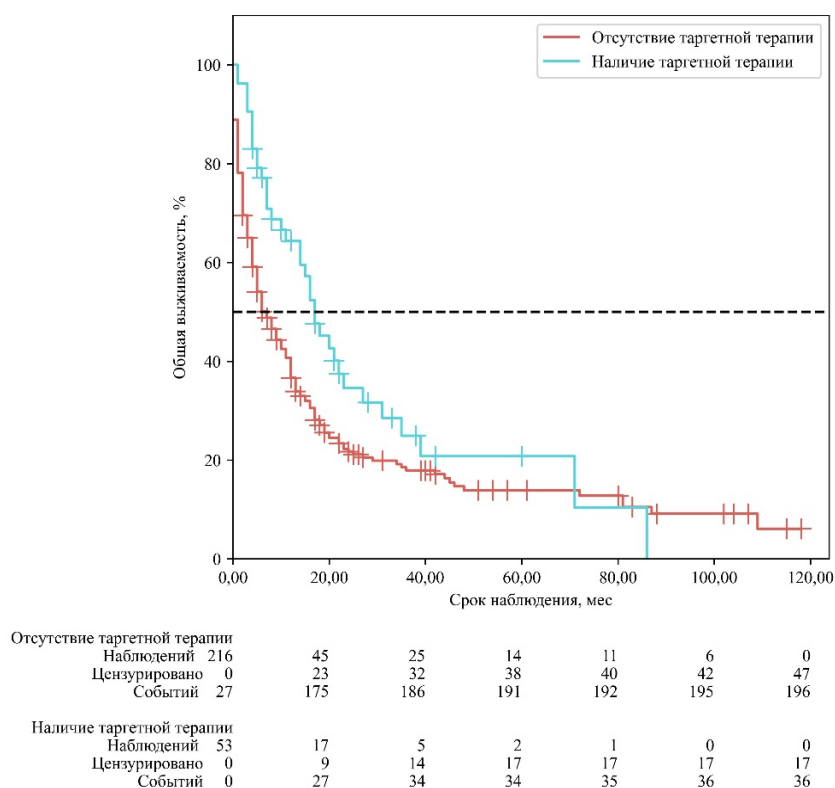


Рис. 2. ОВ пациентов, получавших и не получавших таргетную терапию

Эти же показатели для иммунной терапии составили 80,8 % и 53,4 % (рис. 3).

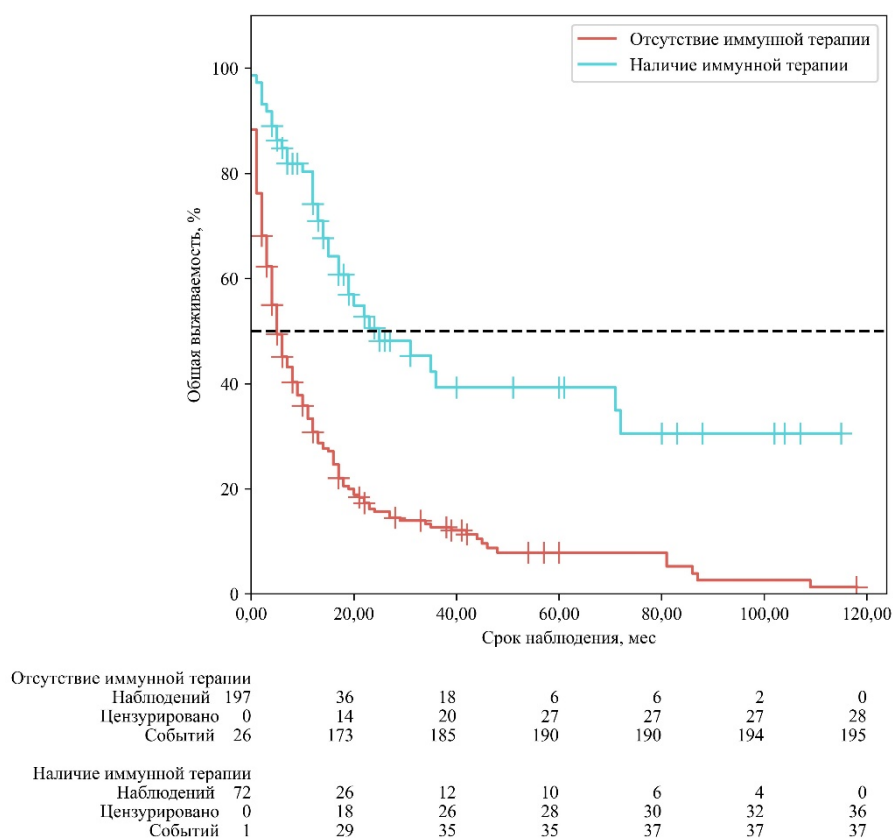
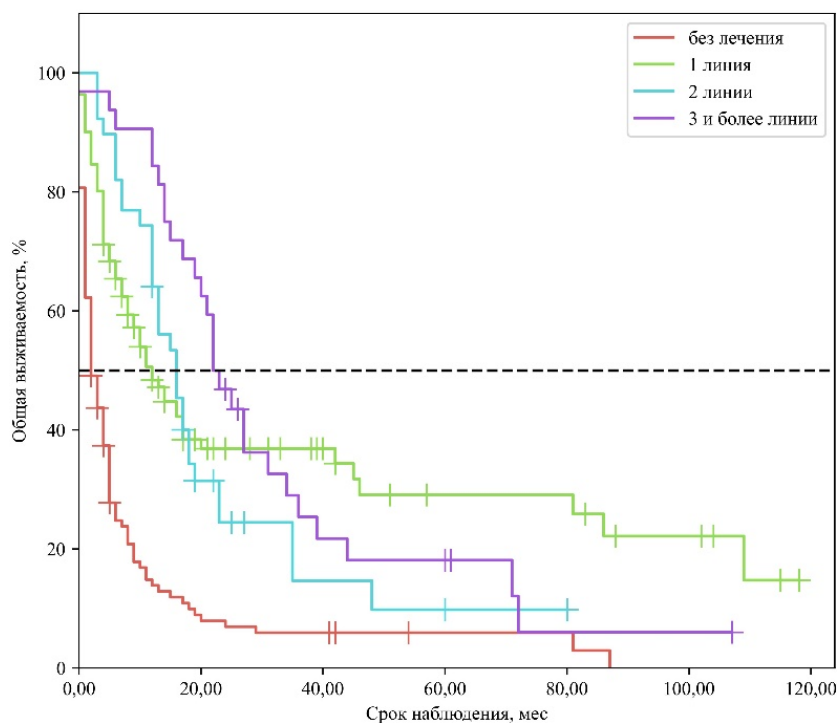


Рис. 3. ОВ пациентов, получавших и не получавших иммунную терапию

В период с 2014 по 2019 г. 1-летняя ОВ составила 43,5 %, с 2020 по 2023 г. — 51,5 % ($p = 0,165$). Улучшение показателей выживаемости обусловлено началом федеральной программы, благодаря которой большее количество пациентов смогло получать специализированную терапию. В первом периоде таргетную терапию получали 18 пациентов (10,7 %), во втором — 36 (27,3 %) ($p < 0,001$). Иммунную терапию получали 24 (14,3 %) и 49 пациентов (37,1 %) соответственно ($p < 0,001$). С 2014 по 2023 г. удельный вес пациентов, получавших таргетную терапию или терапию ингибиторами контрольных точек, вырос с 11,5 % до 69,7 % ($n = 3$; $n = 23$). Этот процесс идет параллельно с ростом ОВ.

При оценке связи выживаемости с количеством линий терапии отмечено, что продолжительность жизни пациентов, получивших хотя бы 1 линию терапии (медиана 17,7 месяцев), достоверно больше, чем пациентов, у которых терапия не проводилась (медиана 3 месяца) ($p < 0,00001$). Выживаемость больных, получивших разное количество линий терапии, представлена на рис. 4.

Пациенты моложе и старше 70 лет имели схожие показатели 1- и 3-летней ОВ. Для пожилых пациентов данные составили 43,4 % и 26,5 % соответственно, а для более молодых — 48,4 % и 27,7 %. Статистически не выявлено зависимости выживаемости от возрастной группы ($p > 0,05$), однако медиана ОВ пациентов моложе 70 лет составила 10,9 месяцев, а у пожилых пациентов — 8,4.



без лечения						
Наблюдений	92	8	6	2	2	0
Цензурировано	0	5	5	9	9	9
Событий	22	101	103	103	103	105
1 линия						
Наблюдений	107	24	15	9	9	5
Цензурировано	0	24	33	36	36	38
Событий	4	63	63	66	66	68
2 линии						
Наблюдений	39	10	3	1	0	0
Цензурировано	0	3	6	7	8	8
Событий	0	26	30	31	31	31
3 и более линии						
Наблюдений	31	20	6	4	1	1
Цензурировано	0	0	2	3	4	4
Событий	1	12	24	25	27	27

Рис. 4. ОВ больных, получавших различное количество линий терапии

ОВ пациентов с генерализованной меланомой зависела не только от времени возникновения метастазов, но и их локализации. Лучшие показатели ОВ были в группе больных с метастазами в центральную нервную систему (ЦНС) и лимфатические узлы, худшие — с метастазами в печень (таблица).

ОВ пациентов с генерализованной меланомой в зависимости от локализации метастазов, %

Локализация метастазов	1-летняя	3-летняя
Печень	36,4	12,1
Легкие	44,8	25,0
Кости	46,6	20,7
ЦНС	50,8	26,9
Лимфоузлы	50,5	26,1
Мягкие ткани, кожа	47,8	22,4

Влияния *BRAF*-мутации на ОВ не выявлено. 1- и 3-летняя ОВ у больных с *BRAF*-мутацией — 63,0 % и 43,8 % соответственно, без нее — 69,7 % и 45,5 %. Медианы ОВ — 21,3 и 22,4 месяцев. Достоверных отличий показателей ОВ не выявлено ($p > 0,05$).

Обсуждение

В настоящем исследовании проводилась оценка продолжительности жизни пациентов со злокачественной меланомой кожи Свердловской области за период с 2014 по 2023 г., а также факторов, на нее влияющих. Собрана и проанализирована информация о 300 пациентах. Медиана ОВ в общей популяции составила 10,1 месяцев, 1-летняя ОВ больных злокачественной меланомой кожи — 47 %, 3-летняя — 27 %, 5-летняя — 25 %. В похожем по дизайну исследовании С.В. Шарова и др., где рассматривалась выборка пациентов из Краснодарского края, показатель 5-летней наблюдаемой выживаемости с меланомой IV стадии в 2016 г. составил 16,4 % [17].

В исследовании Reitmaier et al. у 640 пациентов Университетской клиники Тюбингена меланома прогрессировала в IV стадию, информация о применяемой терапии и частоте ответа была известна у 176 пациентов (85 %). Медиана выживаемости с момента установления диагноза IV стадии составила 6,0 лет (диапазон 5–9 лет), что значительно больше данных, полученных нами. Впечатляющее большинство пациентов (146; 83 %) на момент обследования больше не получало системную терапию. [18]. В нашем исследовании лекарственную терапию получала большая часть пациентов (61,3 %), поскольку им меланома IV стадии диагностирована первично и они не получали препаратов по поводу злокачественной меланомы кожи до этого (кроме случаев, связанных с другими злокачественными новообразованиями).

В представленном исследовании мы проанализировали выживаемость пациентов с IV стадией меланомы в двух периодах: 2014–2019 гг. и 2020–2023 гг. Результаты показали увеличение ОВ в последнем, что связано с применением препаратов нового поколения, а также может являться результатом федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями», который стартовал в 2019 г. и позволил выявлять заболевание на более ранних стадиях, а также повысить эффективность лечения. В период с 2014 по 2023 г. благодаря усовершенствованию ранней диагностики количество выявленных в Свердловской области пациентов с меланомой возросло на 41,5 % (с 265 до 375). Заболеваемость злокачественной меланомой (интенсивные показатели (ИП) на 100,0 тыс. нас.) с 2014 по 2023 г. увеличилась с 6,3 до 10,5. При вышесказанном удельный вес IV стадии не подвергся значительным изменениям: 8,5/8,3 % в 2014 г. и 8,7 % в 2023 г.¹, что может говорить о незначительном влиянии диагностики на выявление пациентов с IV стадией меланомы. Об улучшениях показателей выживаемости в наше время свидетельствуют многие исследования. В работе Мерабишвили и др. с 2000 по 2017 г. 1-летняя наблюдаемая выживаемость при меланоме возросла в Северо-Западном федеральном округе России с 80,3 % до 85,5 % (или на 6,9 %), относительная с 82,8 до 90,2 % (или на 8,9 %). На 15,0 % возросла 5-летняя выживаемость больных злокачественной меланомой кожи с IV стадией заболевания [19].

В эру «старых» препаратов, напротив, показатели выживаемости были ниже полученных нами. В исследовании Middleton et al. пациенты с IV стадией меланомы получали терапию интерлейкином 2, интерфероном альфа и дигидрохлоридом гистамина (HDC/IL 2/IFN)

¹ Материалы Федеральной системы мониторинга онкологических пациентов ОНКОР. URL: <https://oncog.pro>.

или дакарбазином (DTIC). Медиана выживаемости была выше у пациентов, получавших терапию HDC/IL 2/IFN (271 день), чем у пациентов, получавших DTIC (231 день), но это не было статистически значимо [20]. В сравнении, на терапии препаратами новой эры одно-годовая выживаемость составляет 70–75 % [21]. Так, у пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой, получавших терапию в режиме дабрафениб + траметиниб, медиана ОВ составила 18,3 месяцев, что также выше полученных нами данных [22].

У пациентов с метастазами в головной мозг наблюдались наиболее высокие показатели ОВ. Из всех включенных в исследование пациентов метастазы в головной мозг выявлены у 22,3 % больных. В сравнении, у Cagney et al. из всех пациентов с меланомой только у 0,7 % были метастазы в этой локализации, а из пациентов с метастатической меланомой — у 28,2 % [23], что сопоставимо с нашими данными. Медиана выживаемости была 6 месяцев, в то время как в нашем исследовании — 9,9 месяцев. Такая же медиана ОВ была представлена Parakh et al. в ретроспективном исследовании, где оценивали эффективность ниволумаба и пембролизумаба у пациентов с метастазами меланомы в головной мозг [24].

Зависимости ОВ пациентов Свердловской области от *BRAF*-мутации не выявлено. Наши данные можно сравнить с результатами исследования Ny et al., в котором проведен метаанализ ОВ пациентов из 52 исследований с 2006 по 2016 г., — выявлено, что наличие *BRAF*-мутации свидетельствует о более низких показателях ОВ [25]. Различия в результатах могут быть связаны с более эффективным лечением пациентов с *BRAF*-мутацией таргетной терапией после 2016 г.

В нашей выборке пациентов выявлена зависимость ОВ от наличия проведенной лекарственной терапии, также показатель был выше общепопуляционного при наличии таргетной или иммунной терапии хотя бы в одной из линий.

Заключение

Таким образом, проведенное нами исследование демонстрирует улучшение показателей ОВ у пациентов с метастатической меланомой, что связано с внедрением в клиническую практику высокоэффективных противоопухолевых препаратов. Отмечен рост медианы ОВ, 1-и 3-летней ОВ в зависимости от времени диагностирования заболевания и проведения специализированного лечения, количества линий лекарственной терапии, применения таргетных препаратов, ингибиторов контрольных точек.

Список источников | References

1. Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO (eds.). *State of oncological care to the population of Russia in 2022*. Moscow: MNIOI n. a. Herzen PA; 2022. 239 p. (In Russ.).
2. Merabishvili VM, Merabishvili EN. Epidemiology, reliability of registration, histological structure, annual mortality and survival of patients with malignant melanoma of the skin (C43). Population study — part I. *Problems in Oncology*. 2020;66(6):630–637. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2020-66-6-630-637>.
3. Malishevskaya NP, Sokolova AV, Petkau VV, Pasina MV. The incidence of skin melanoma in the Urals Federal District. *Ural Medical Journal*. 2018;(1):90–94. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/yodeev>.
4. Gontar VV, Shmalts EA, Kosenkova TV, Ralchenko SA. Forecast of survival for melanoma of various stages. *Academic Journal of Western Siberia*. 2021;3(92):58–59. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/vlfvrj>.
5. Winge-Main A, Robsahm TE, Nyakas M, Festervoll G, Torkilseng E, Thybo S, et al. Long-term outcomes of stage IIB–IV melanoma patients: Nationwide data from Norway. *Future Oncology*. 2023;19(3):205–215. DOI: <https://doi.org/10.2217/fon-2022-0969>.
6. Seth R, Agarwala SS, Messersmith H, Alluri KC, Ascierto PA, Atkins MB, et al. Systemic therapy for melanoma: ASCO guideline update. *J Clin Oncol*. 2023;41(30):4794–4820. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.23.01136>.

7. Swetter SM, Johnson D, Albertini MR, Barker CA, Bateni S, Baumgartner J, et al. NCCN Guidelines® insights: Melanoma: Cutaneous, version 2.2024. *J Natl Compr Canc Netw*. 2024;22(5):290–298. DOI: <https://doi.org/10.6004/jncn.2024.0036>.
8. Schachter J, Ribas A, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *The Lancet*. 2017;390(10105):1853–1862. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31601-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31601-X).
9. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, Karaszewska B, Hauschild A, Levchenko E, et al. Five-year outcomes with dabrafenib plus trametinib in metastatic melanoma. *The New England Journal of Medicine*. 2019;381(7):626–636. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1904059>.
10. Hamid O, Robert C, Daud A, Hodi FS, Hwu WJ, Kefford R, et al. Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *Annals of Oncology*. 2019;30(4):582–588. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdz011>.
11. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Lao CD, et al. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *The New England Journal of Medicine*. 2019;381(16):1535–1546. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910836>.
12. Tas F. Metastatic behavior in melanoma: Timing, pattern, survival, and influencing factors. *Journal of Oncology*. 2012;2012:647684. DOI: <https://doi.org/10.1155/2012/647684>.
13. Dickson PV, Gershenwald JE. Staging and prognosis of cutaneous melanoma. *Surgical Oncology Clinics of North America*. 2011;20(1):1–17. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.soc.2010.09.007>.
14. Sampson JH, Carter JH Jr, Friedman AH, Seigler HF. Demographics, prognosis, and therapy in 702 patients with brain metastases from malignant melanoma. *Journal of Neurosurgery*. 1998;88(1):11–20. DOI: <https://doi.org/10.3171/jns.1998.88.1.0011>.
15. Unger JM, Flaherty LE, Liu PY, Albain KS, Sondak VK. Gender and other survival predictors in patients with metastatic melanoma on Southwest Oncology Group trials. *Cancer*. 2001;91(6):1148–1155. DOI: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(20010315\)91:6%3C1148::AID-CNCR1111%3E3.0.CO;2-%23](https://doi.org/10.1002/1097-0142(20010315)91:6%3C1148::AID-CNCR1111%3E3.0.CO;2-%23).
16. Stroyakovskiy DL, Abduloeva NK, Demidov LV, Zhukova NV, Novik AV, Orlova KV, et al. Practical recommendations for drug treatment of skin melanoma. *Malignant tumours*. 2023;13 (3s2–1):291–310. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2023-13-3s2-1-291-310>.
17. Sharov SV, Yargunin SA, Teslenko LG. Features of diagnosis and survival of patients with skin melanoma in the Krasnodar region. *Malignant tumors*. 2017;7(3S1):157. (In Russ.). EDN: <https://elibrary.ru/ymsxxu>.
18. Reitmajer M, Leiter U, Nanz L, Amaral T, Flatz L, Garbe C, et al. Long-term survival of stage IV melanoma patients: Evaluation on 640 melanoma patients entering stage IV between 2014 and 2017. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*. 2024;150(1):15. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00432-023-05533-0>.
19. Merabishvili VM, Merabishvili EN. Epidemiology, reliability of registration, histological structure, annual mortality and survival of patients with malignant melanoma of the skin (C43). Population study — part II. *Problems in Oncology*. 2020;66(6):638–644. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2020-66-6-638-644>.
20. Middleton M, Hauschild A, Thomson D, Anderson R, Burdette-Radoux S, Gehlsen K, et al. Results of a multicenter randomized study to evaluate the safety and efficacy of combined immunotherapy with interleukin-2, interferon-α2b and histamine dihydrochloride versus dacarbazine in patients with stage IV melanoma. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*. 2007;18(10):1691–1697. DOI: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdm331>.
21. Atkins MB, Lee SJ, Chmielowski B, Tahrini AA, Cohen GI, Truong TG, et al. Combination dabrafenib and trametinib versus combination nivolumab and ipilimumab for patients with advanced BRAF-mutant melanoma: The DREAMseq Trial-ECOG-ACRIN EA6134. *Journal of Clinical Oncology*. 2023;41(2):186–197. DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01763>.
22. Berking C, Livingstone E, Debus D, Loquai C, Weichenthal M, Leiter U, et al. COMBI-r: A Prospective, Non-Interventional Study of Dabrafenib Plus Trametinib in Unselected Patients with Unresectable or Metastatic BRAF V600-Mutant Melanoma. *Cancers*. 2023;15(18):4436. DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers15184436>.
23. Cagney DN, Martin AM, Catalano PJ, Redig AJ, Lin NU, Lee EQ, et al. Incidence and prognosis of patients with brain metastases at diagnosis of systemic malignancy: A population-based study. *Neuro-oncology*. 2017;19(11):1511–1521. DOI: <https://doi.org/10.1093/neuonc/nox077>.
24. Parakh S, Park JJ, Mendis S, Rai R, Xu W, Lo S, et al. Efficacy of anti-PD-1 therapy in patients with melanoma brain metastases. *British Journal of Cancer*. 2017;116(12):1558–1563. DOI: <https://doi.org/10.1038/bjc.2017.142>.
25. Ny L, Hernberg M, Nyakas M, Koivunen J, Oddershede L, Yoon M, et al. BRAF mutational status as a prognostic marker for survival in malignant melanoma: A systematic review and meta-analysis. *Acta Oncologica*. 2020;59(7):833–844. DOI: <https://doi.org/10.1080/0284186X.2020.1747636>.

Информация об авторах

Владислав Владимирович Петкау  — кандидат медицинских наук, заместитель главного врача по лекарственной терапии, Свердловский областной онкологический диспансер, Екатеринбург, Россия; доцент кафедры онкологии и лучевой диагностики, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: vpetkau@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0342-4007>

Елизавета Павловна Белоглазова — онколог, Свердловский областной онкологический диспансер, Екатеринбург, Россия; стажер-исследователь кафедры гистологии, Уральский государственный медицинский университет, Екатеринбург, Россия.

E-mail: lenl68288@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-6301-6753>

Анна Викторовна Соколова — доктор медицинских наук, старший научный сотрудник, Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии, Екатеринбург, Россия.

E-mail: baden-ekb@yandex.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7029-6597>

Information about the authors

Vladislav V. Petkau  — Candidate of Sciences (Medicine), Deputy Chief Physician for Drug Therapy, Sverdlovsk Regional Oncology Center, Ekaterinburg, Russia; Associate Professor of the Department of Oncology and Radiation Diagnostics, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: vpetkau@yandex.ru

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0342-4007>

Elizaveta P. Beloglazova — Oncologist, Sverdlovsk Regional Oncology Center, Ekaterinburg, Russia; Research Intern of the Department of Histology, Ural State Medical University, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: lenl68288@gmail.com

ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-6301-6753>

Anna V. Sokolova — Doctor of Sciences (Medicine), Senior Researcher, Ural Research Institute of Dermato-venereology and Immunopathology, Ekaterinburg, Russia.

E-mail: baden-ekb@yandex.ru

ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-7029-6597>

Рукопись получена: 11 апреля 2024. Одобрена после рецензирования: 28 августа 2024. Принята к публикации: 28 августа 2024.

Received: 11 April 2024. Revised: 28 August 2024. Accepted: 28 August 2024.