

DOI: <https://doi.org/10.17816/onco628266>

# Олигометастатическая меланома кожи: молекулярно-генетические характеристики и эффективность хирургического вмешательства

А.А. Телегин<sup>1,2</sup>, Е.В. Прозоренко<sup>1,2</sup>, И.В. Самойленко<sup>1</sup>, Н.В. Севян<sup>1,2</sup><sup>1</sup> Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина, Москва, Россия;<sup>2</sup> Первый МГМУ имени И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

## АННОТАЦИЯ

Статья описывает олигометастазирование как переходную стадию между локализованным заболеванием и диссеминированным процессом. Олигометастазирование характеризуется наличием первичного очага опухоли и ограниченным количеством единичных отдалённых метастазов. В отличие от массивного диссеминированного процесса, олигометастазирование протекает медленнее, а прогноз заболевания более благоприятный.

Статья фокусируется на олигометастатическом процессе при меланоме кожи и рассматривает роль хирургического метода лечения в таких случаях. Описывается теория олигометастазирования, предполагающая, что злокачественное новообразование сначала развивается как единичный очаг первичной опухоли, затем возникают отдельные отдалённые поражения, а затем диссеминация и распространение по всему организму. Однако наблюдения в клинической практике показали, что у некоторых пациентов олигометастатическая форма болезни не прогрессирует в массивное системное распространение. Это указывает на то, что олигометастазирование может представлять собой отдельную форму развития опухоли.

Кроме того, рассматривается другая теория, согласно которой опухолевое заболевание изначально является диссеминированным процессом, а первичная опухоль и первичные олигометастазы являются лишь первыми видимыми очагами, достаточно крупными для визуализации при помощи инструментальных методов исследования. Однако и эта теория не объясняет наличие у некоторых пациентов продолжительного или постоянного олигометастатического течения заболевания.

Современный взгляд на причину олигометастазирования основан на молекулярно-генетических характеристиках злокачественных новообразований. Для полноценного метастазирования опухолевая клетка должна обладать определёнными свойствами, такими как потеря адгезивности, увеличенная инвазивность, способность к миграции и закреплению в новом микроокружении.

Данная статья подчёркивает важность хирургического метода лечения в случае олигометастатического течения заболевания и предоставляет информацию о современном понимании механизмов, лежащих в основе этого процесса.

**Ключевые слова:** олигометастазы; переходная стадия; локализованное заболевание; диссеминированный процесс; первичный очаг опухоли; единичные отдалённые метастазы; прогрессия заболевания; благоприятный прогноз; меланома; хирургическое лечение.

## Как цитировать:

Телегин А.А., Прозоренко Е.В., Самойленко И.В., Севян Н.В. Олигометастатическая меланома кожи: молекулярно-генетические характеристики и эффективность хирургического вмешательства // Российский онкологический журнал. 2023. Т. 28, № 4. С. 197–203.

DOI: <https://doi.org/10.17816/onco628266>

DOI: <https://doi.org/10.17816/onco628266>

# Oligometastatic skin melanoma: molecular-genetic characteristics and the effectiveness of surgical intervention

Alexander A. Telegin<sup>1, 2</sup>, Evgeny V. Prozorenko<sup>1, 2</sup>, Igor V. Samoylenko<sup>1</sup>, Nadezhda V. Sevyan<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia;

<sup>2</sup> I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russia

## ABSTRACT

“Oligometastatic” represents a so-called transitional stage between localized and disseminated process. The process itself is characterized by the presence of a primary tumor and a limited number of distant solitary metastases. The disease progression in oligometastatic cancer is slower compared to the massive dissemination, and the prognosis is more favorable. Oligometastatic process has been described in many malignancies, including melanoma, lung cancer, breast cancer, and others. This article focuses on oligometastatic melanoma and the role of surgical treatment in this scenario of disease progression.

One of the early theories of oligometastatic cancer was proposed in 1995. According to this theory, malignant neoplasms first develop as a single focus of initial (primary) tumor, followed by solitary involvement of distant tissues and organs (oligometastatic phase), and later progress to full dissemination and massive spread throughout the body. Weak points of this theory became evident as clinical practice showed that in some patients, the oligometastatic form of the disease did not progress to systemic dissemination, indicating that oligometastasis in this patient cohort was not an intermediate stage of disease development, but rather a separate form of tumor progression.

Another theory, encompassing the concept of oligometastasis, suggests that tumor malignancy is inherently a disseminated process, and the primary tumor and primary (solitary) oligometastases are simply the first detectable foci large enough to be visualized by diagnostic methods. However, similar to the previous theory, this approach fails to explain prolonged periods (or even constant presence) of oligometastatic disease in specific patient cohorts.

The modern understanding of the cause of oligometastasis is complex and consists of several statements. It is based on diverse molecular and genetic characteristics of malignant neoplasms, even within the same nosological entity and histological subtype. For metastatic process to take place, tumor cells must possess certain characteristics such as loss of adhesion, increased invasiveness, migratory capacity, and the ability to adapt and thrive in new microenvironments.

This article emphasizes the importance of surgical treatment in cases of oligometastatic disease and provides information on the current understanding of the mechanisms underlying this process.

**Keywords:** oligometastasis; transitional stage; localized disease; disseminated process; primary tumor focus; solitary distant metastases; disease progression; favorable prognosis; melanoma; surgical treatment.

## To cite this article:

Telegin AA, Prozorenko EV, Samoylenko IV, Sevyan NV. Oligometastatic skin melanoma: molecular-genetic characteristics and the effectiveness of surgical intervention. *Russian Journal of Oncology*. 2023;28(4):197–203. DOI: <https://doi.org/10.17816/onco628266>

## ВВЕДЕНИЕ

Олигометастатический процесс представляет собой переходную стадию между локализованным заболеванием и диссеминированным метастазированием. Он характеризуется наличием первичного опухолевого очага и ограниченным количеством единичных отдалённых метастазов. В отличие от массивного диссеминированного процесса, олигометастазирование протекает медленнее, а прогноз заболевания более благоприятный. Олигометастатическое течение заболевания описано для многих злокачественных опухолей: меланомы, рака лёгкого, молочной железы и прочих. В данной статье будет рассмотрен процесс олигометастазирования при меланоме кожи и роль хирургического метода лечения при таком течении заболевания.

## ХАРАКТЕРИСТИКА ОЛИГОМЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПРОЦЕССА

Одна из первых теорий олигометастазирования была предложена в 1995 году [1]. В рамках данной теории злокачественное новообразование сперва развивается в виде единичного очага инициальной (первичной) опухоли, далее происходит сначала единичное поражение отдалённых тканей и органов (олигометастатическая фаза), а затем уже полноценная диссеминация и массивное распространение по всему организму [2]. Уязвимость данной теории была в том, что, как показал опыт клинической практики, у некоторых пациентов олигометастатическая форма болезни не переходила в массивное системное прогрессирование, что указывало на то, что олигометастазирование у данной когорты пациентов не являлось промежуточной стадией развития заболевания, а представляло собой некоторую отдельную форму развития опухоли.

Другая теория, включающая описание олигометастазирования, говорит о том, что опухолевое заболевание является изначально диссеминированным процессом, а первичная опухоль и первичные (единичные) олигометастазы являются просто первыми очагами, достаточно крупными для того, чтобы быть визуализированными при помощи инструментальных методов исследования [3]. И опять, как и предыдущая теория, данный подход не может объяснить наличие у определённой когорты пациентов олигометастатической формы заболевания в течение длительного периода (или даже постоянно).

Современный взгляд на причину явления олигометастазирования очень сложен и состоит из нескольких утверждений. В его основе лежат различные молекулярно-генетические характеристики злокачественных новообразований даже в пределах одной нозологической единицы и гистологического подтипа.

Для полноценного метастазирования опухолевая клетка должна обладать такими характеристиками, как потеря адгезивности, усиление инвазивности, способность к миграции и закреплению в условиях нового микроокружения [4].

Одним из биологических процессов, в результате которого клетка приобретает практически все свойства, необходимые для метастазирования, является эпителиально-мезенхимальный переход. Он придаёт раковым клеткам метастатические свойства за счёт повышения подвижности, инвазии и устойчивости к апоптотическим стимулам. Кроме того, опухолевые клетки, прошедшие эпителиально-мезенхимальный переход, приобретают свойства стволовых клеток и проявляют выраженную устойчивость как к условиям нового микроокружения, так и к терапевтическим воздействиям [5].

В регуляции эпителиально-мезенхимального перехода участвуют несколько сигнальных путей, таких как TGF- $\beta$ , Wnt/ $\beta$ -catenin, Integrins, Notch, SLUG/SNAI2, SNAIL/SNAI1, TWIST1 и прочие. В результате их активации происходит реорганизация цитоскелета и снижение синтеза E-кадгерина, ответственного за клеточную адгезию [6].

Более того, после успешного отделения от первичной опухоли, метастатическая клетка, приобретающая мезенхимальные свойства, должна попасть в новый, потенциально подходящий для роста орган или ткань, где она должна совершить обратный, уже мезенхимально-эпителиальный переход. Действительно, как было показано в работе Y. Tang и соавт., в кортикальном слое лимфатического узла, в который попадали циркулирующие опухолевые клетки, происходил обратный процесс дифференцировки опухолевых клеток меланомы, необходимый для дальнейшего роста [7].

Учитывая всё вышеописанное, можно сделать вывод, что процесс метастазирования и «приживания» опухолевой клетки на новом месте является чрезвычайно сложным каскадным процессом, за который ответственно множество молекулярно-генетических механизмов. Не всегда данные механизмы реализуются полностью, снижая метастатический потенциал опухоли или делая возможным отдалённое метастазирование только в определённую, более подходящую (менее агрессивную) среду с подходящим микроокружением.

В результате клональной эволюции опухоли один клон опухолевых клеток может сменяться другим под воздействием окружающей среды, что сопровождается накоплением субклональных мутаций, которые могут быть как полезными в отношении способности клетки к метастазированию, так и снижать метастатический потенциал [8]. Это в свою очередь может иметь значение для прогноза заболевания.

В работе A. Urbanski и соавт. было продемонстрировано, что пациенты с олигометастатической злокачественной меланомой имели значительно лучший

прогноз, чем пациенты с диффузным типом метастазов. Кроме того, резекция висцеральных метастазов приводила к значительному увеличению средней продолжительности общей выживаемости (13,6 мес против 34,2 мес) и выживаемости без прогрессирования заболевания (9,6 мес против 3,8 мес) [9]. В работе также было показано, что статус BRAF не влиял на частоту встречаемости олигометастатического процесса, и что чаще всего у данной когорты пациентов количество метастазов равнялось двум (61%).

## ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ОЛИГОМЕТАСТАТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

Учитывая то, что олигометастатический процесс имеет свою, отличающуюся от широко диссеминированного заболевания, биологию, подходов к терапии для данной когорты пациентов может быть несколько.

Возможно назначение системного лечения, к примеру иммунотерапии, с последующей оценкой эффективности лечения и, в случае необходимости, проведением радикального удаления не отвечающих на лечение метастатических очагов. С другой стороны, можно поставить оперативное лечение на первое место, после чего назначить адъювантную иммунотерапию, применение которой показало свою эффективность в клиническом исследовании CheckMate 238 (атезолизумаб и ниволумаб в адъювантном режиме при меланоме III и IV стадий) [10, 11].

Как уже говорилось выше, оперативное удаление единичных метастазов может давать достаточно оптимистичные результаты отдалённой общей выживаемости у радикально прооперированных пациентов.

Исследование II фазы Юго-западной онкологической группы (SWOG) показало, что при полной резекции меланомы IV стадии ( $n=64$ ) 3- и 4-летняя общая выживаемость составила 36% и 31% соответственно [12]. В исследовании MMAIT-IV группа плацебо ( $n=250$ ), которая не получала адъювантную иммунотерапию, показала, что 5- и 10-летняя выживаемость после полной резекции  $\leq 5$  метастазов в 1–2 участках внутренних органов составила 43,3% и 33,3% соответственно [13]. Таким образом, только хирургическое лечение позволило добиться показателей общей выживаемости, сопоставимых с результатами при использовании высокоэффективных системных методов лечения.

Для того, чтобы усилить эффект от проведённого радикального лечения у олигометастатических пациентов и улучшить результаты отдалённой выживаемости, возможно проведение адъювантной иммунотерапии.

Данная опция изучалась в клиническом исследовании IMMUNED (NCT02523313), в котором сравнивались три варианта адъювантной терапии после радикального

удаления метастазов хирургически или при помощи радиотерапии. Комбинация атезолизумаб + ниволумаб показала наилучший результат — на период наблюдения в 28,4 месяца безрецидивная выживаемость составила 70% (по сравнению с 42% при использовании ниволумаба в монорежиме и 14% в группе плацебо) [14]. Это исследование показывает, что наиболее агрессивная тактика лечения показывает наилучшие результаты.

Помимо хирургического удаления изолированных метастазов, возможно и проведение стереотаксической лучевой терапии. К примеру, при метастазах в головной мозг стереотаксическое облучение позволяет добиться локального контроля в течение года в 70–84% случаев [15].

С другой стороны, проведение хирургического лечения даже у олигометастатических пациентов часто сопряжено с рядом трудностей, таких как сложность операции (проведение радикального удаления опухоли), возможные риски от проведения операции, тяжесть состояния пациента или сопутствующие заболевания, которые не позволяют провести оперативное вмешательство [16]. Именно поэтому важно пользоваться прогностическими инструментами перед проведением хирургического лечения, как это можно видеть на примере больных с метастазами меланомы в головной мозг, используя стратификацию по классам RPA и ms-GPA [17, 18].

## ОБСУЖДЕНИЕ

Проведение оперативного лечения up-front имеет свои положительные стороны, поскольку быстро избавляет пациента от наличия опухолевой ткани в его организме, что усиливает естественный противоопухолевый иммунитет и способствует дальнейшей борьбе с заболеванием. Добавив к этому эффективную адъювантную иммунотерапию одним или лучше двумя ингибиторами контрольных точек иммунитета, мы получили хорошую продолжительность жизни без прогрессирования заболевания и хорошую общую выживаемость. К сожалению, имеются некоторые ограничивающие факторы, не позволяющие проводить хирургическое лечение пациентам с олигометастатическим процессом (эти факторы были описаны выше). Тем не менее в ряде случаев хирургическое лечение может быть успешно заменено проведением радикального облучения, примером чего является облучение метастазов в головном мозге. Всё это говорит о том, что методы локального лечения могут с хорошим эффектом применяться у пациентов с олигометастатической меланомой кожи.

Пациенты с олигометастатической меланомой кожи, прошедшие резекцию висцеральных метастазов, показали значительное улучшение медианы общей выживаемости и времени без прогрессирования болезни. Эти данные подтверждают важность хирургического вмешательства в комплексе с адъювантной терапией для улучшения исходов у пациентов.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Олигометастатический процесс является отдельным подвидом опухолевого процесса со своими биологическими особенностями, а также особенностями течения заболевания. Это делает его особенным с точки зрения изучения и внедрения подходов к его лечению, грамотное применение которых позволяет добиться хороших результатов лечения.

Различие между олигометастатическим и диссеминированным процессами можно объяснить особенностями молекулярно-генетических механизмов, таких как эпителиально-мезенхимальный переход. Эти механизмы не всегда реализуются полностью, что может ограничивать метастатический потенциал опухоли и способствовать развитию олигометастазирования в более благоприятной среде.

Применение хирургического удаления метастазов, в сочетании с различными схемами адъювантной терапии, включая BRAF + MEK ингибиторы, показывает высокую эффективность и улучшает прогноз у пациентов с олигометастатической меланомой кожи.

## ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении поисково-аналитической работы и подготовке рукописи.

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Hellman S., Weichselbaum R.R. Oligometastases // *J Clin Oncol*. 1995. Vol. 13, N 1. P. 8–10. doi: 10.1200/JCO.1995.13.1.8
- Reyes D.K., Pienta K.J. The biology and treatment of oligometastatic cancer // *Oncotarget*. 2015. Vol. 6, N 11. P. 8491–8524. doi: 10.18632/oncotarget.3455
- Fisher B. Laboratory and clinical research in breast cancer — a personal adventure: the David A. Karnofsky memorial lecture // *Cancer research*. 1980. Vol. 40, N 11. P. 3863–3874.
- Foster C.C., Pitroda S.P., Weichselbaum R.R. Definition, Biology, and History of Oligometastatic and Oligoprogressive Disease // *The Cancer Journal*. 2020. Vol. 26, N 2. P. 96–99. doi: 10.1097/PP0.0000000000000434
- Mittal V. Epithelial Mesenchymal Transition in Tumor Metastasis // *Annu Rev Pathol*. 2018. Vol. 13. P. 395–412. doi: 10.1146/annurev-pathol-020117-043854
- Pedri D., Karras P., Landeloos E., Marine J.C., Rambow F. Epithelial-to-mesenchymal-like transition events in melanoma // *The FEBS Journal*. 2022. Vol. 289, N 5. P. 1352–1368. doi: 10.1111/febs.16021
- Tang Y., Durand S., Dalle S., Caramel J. EMT-Inducing Transcription Factors, Drivers of Melanoma Phenotype Switching,

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают соответствие своего авторства международным критериям ICMJE (все авторы внесли существенный вклад в разработку концепции, проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией).

Наибольший вклад распределён следующим образом: А.А. Телегин — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи; Е.В. Прозоренко — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи; И.В. Самойленко — сбор и анализ литературных источников, подготовка и написание текста статьи; Н.В. Севян — обзор литературы, сбор и анализ литературных источников, написание текста и редактирование статьи.

## ADDITIONAL INFORMATION

**Funding source.** This publication was not supported by any external sources of funding.

**Competing interests.** The authors declare that they have no competing interests.

**Authors' contribution.** All authors made a substantial contribution to the conception of the work, acquisition, analysis, interpretation of data for the work, drafting and revising the work, final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work. Telegin AA — literature review, collection and analysis of literary sources, writing and editing the article; Prozorenko EV — literature review, collection and analysis of literary sources, preparation and writing of the article text; Samoylenko IV — collection and analysis of literary sources, preparation and writing of the article text; Sevyan NV — literature review, collection and analysis of literary sources, writing and editing the article.

- and Resistance to Treatment // *Cancers*. 2020. Vol. 12, N 8. P. 2154. doi: 10.3390/cancers12082154
- Al Ghamdi H., Dhont J., Krayem M., et al. The Road to Dissemination: The Concept of Oligometastases and the Barriers for Widespread Disease // *Cancers*. 2022. Vol. 14, N 8. P. 2046. doi: 10.3390/cancers14082046
- Urbanski A., Minnemann J., Mauch C., et al. Oligometastatic disease and visceral resections in advanced malignant melanoma: a propensity-matched analysis // *Langenbecks Arch Surg*. 2023. Vol. 408, N 1. P. 53. doi: 10.1007/s00423-023-02804-9
- Weber J., Mandala M., Del Vecchio M., et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma // *N Engl J Med*. 2017. Vol. 377, N 19. P. 1824–1835. doi: 10.1056/NEJMoa1709030
- Ch'ng S., Uyulmaz S., Carlino M.S., et al. Re-defining the role of surgery in the management of patients with oligometastatic stage IV melanoma in the era of effective systemic therapies // *Eur J Cancer*. 2021. Vol. 153. P. 8–15. doi: 10.1016/j.ejca.2021.04.037
- Thompson J.F., Faries M.B., Friedman E.B., Lee J.E., Balch C.M. Surgical Management of Distant Melanoma Metastases. In: Balch C., et al. *Cutaneous Melanoma*. Springer, 2020. doi: 10.1007/978-3-030-05070-2\_64

**13.** Faries M.B., Mozzillo N., Kashani-Sabet M., et al. Long-Term Survival after Complete Surgical Resection and Adjuvant Immunotherapy for Distant Melanoma Metastases // *Ann Surg Oncol*. 2017. Vol. 24, N 13. P. 3991–4000. doi: 10.1245/s10434-017-6072-3

**14.** Livingstone E., Zimmer L., Hassel J.C., et al. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus placebo in patients with resected stage IV melanoma with no evidence of disease (IMMUNED): final results of a randomized, double-blind, phase 2 trial // *Lancet*. 2022. Vol. 400, N 10358. P. 1117–1129. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01654-3

**15.** Feng R., Oermann E.K., Shrivastava R., et al. Stereotactic Radiosurgery for Melanoma Brain Metastases: A Comprehensive Clinical Case Series // *World Neurosurg*. 2017. Vol. 100. P. 297–304. doi: 10.1016/j.wneu.2017.01.014

**16.** Leung A.M., Hari D.M., Morton D.L. Surgery for Distant Melanoma Metastasis. *Cancer J*. 2012. Vol. 18, N 2. P. 176–184. doi: 10.1097/PPO.0b013e31824bc981

**17.** Алешин В.А., Бекашев А.Х., Белов Д.М., и др. Индивидуализация лечения пациентов с церебральными метастазами злокачественных опухолей. Прогностическая шкала TUNS // *Злокачественные опухоли*. 2017. Т. 7, № 4. С. 48–52. EDN: LXCJCN doi: 10.18027/2224-5057-2017-7-4-48-52

**18.** Прозоренко Е.В., Карахан В.Б., Бекашев А.Х., и др. Хирургическая тактика при церебральных метастазах с кровоизлиянием // *Опухоли головы и шеи*. 2015. Т. 5, № 1. С. 8–14. EDN: TWERVV doi: 10.17650/2222-1468-2015-1-8-14

## REFERENCES

**1.** Hellman S, Weichselbaum RR. Oligometastases. *J Clin Oncol*. 1995;13(1):8–10. doi: 10.1200/JCO.1995.13.1.8

**2.** Reyes DK, Pienta KJ. The biology and treatment of oligometastatic cancer. *Oncotarget*. 2015;6(11):8491–8524. doi: 10.18632/oncotarget.3455

**3.** Fisher B. Laboratory and clinical research in breast cancer — a personal adventure: the David A. Karnofsky memorial lecture. *Cancer research*. 1980;40(11):3863–3874.

**4.** Foster CC, Pitroda SP, Weichselbaum RR. Definition, Biology, and History of Oligometastatic and Oligoprogressive Disease. *The Cancer Journal*. 2020;26(2):96–99. doi: 10.1097/PPO.0000000000000434

**5.** Mittal V. Epithelial Mesenchymal Transition in Tumor Metastasis. *Annu Rev Pathol*. 2018;13:395–412. doi: 10.1146/annurev-pathol-020117-043854

**6.** Pedri D, Karras P, Landeloos E, Marine JC, Rambow F. Epithelial-to-mesenchymal-like transition events in melanoma. *The FEBS Journal*. 2022;289(5):1352–1368. doi: 10.1111/febs.16021

**7.** Tang Y, Durand S, Dalle S, Caramel J. EMT-Inducing Transcription Factors, Drivers of Melanoma Phenotype Switching, and Resistance to Treatment. *Cancers*. 2020;12(8):2154. doi: 10.3390/cancers12082154

**8.** Al Ghamdi H, Dhont J, Krayem M, et al. The Road to Dissemination: The Concept of Oligometastases and the Barriers for Widespread Disease. *Cancers*. 2022;14(8):2046. doi: 10.3390/cancers14082046

**9.** Urbanski A, Minnemann J, Mauch C, et al. Oligometastatic disease and visceral resections in advanced malignant melanoma: a propensity-matched analysis. *Langenbecks Arch Surg*. 2023;408(1):53. doi: 10.1007/s00423-023-02804-9

**10.** Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377(19):1824–1835. doi: 10.1056/NEJMoa1709030

**11.** Ch'ng S, Uyulmaz S, Carlino MS, et al. Re-defining the role of surgery in the management of patients with oligometastatic stage IV

melanoma in the era of effective systemic therapies. *Eur J Cancer*. 2021;153:8–15. doi: 10.1016/j.ejca.2021.04.037

**12.** Thompson JF, Faries MB, Friedman EB, Lee JE, Balch CM. Surgical Management of Distant Melanoma Metastases. In: Balch C, et al. *Cutaneous Melanoma*. Springer; 2020. doi: 10.1007/978-3-030-05070-2\_64

**13.** Faries MB, Mozzillo N, Kashani-Sabet M, et al. Long-Term Survival after Complete Surgical Resection and Adjuvant Immunotherapy for Distant Melanoma Metastases. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(13):3991–4000. doi: 10.1245/s10434-017-6072-3

**14.** Livingstone E, Zimmer L, Hassel JC, et al. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus placebo in patients with resected stage IV melanoma with no evidence of disease (IMMUNED): final results of a randomized, double-blind, phase 2 trial. *Lancet*. 2022;400(10358):1117–1129. doi: 10.1016/S0140-6736(22)01654-3

**15.** Feng R, Oermann EK, Shrivastava R, et al. Stereotactic Radiosurgery for Melanoma Brain Metastases: A Comprehensive Clinical Case Series. *World Neurosurg*. 2017;100:297–304. doi: 10.1016/j.wneu.2017.01.014

**16.** Leung AM, Hari DM, Morton DL. Surgery for Distant Melanoma Metastasis. *Cancer J*. 2012;18(2):176–184. doi: 10.1097/PPO.0b013e31824bc981

**17.** Aleshin VA, Bekyashev AH, Belov DM, et al. Individualization of treatment of patients with cerebral metastases of malignant tumors. prognostic scale tuns. *Malignant tumours*. 2017;7(4):48–52. EDN: LXCJCN doi: 10.18027/2224-5057-2017-7-4-48-52

**18.** Prozenko EV, Karakhan VB, Bekyashev AKh, et al. Surgical tactics regarding cerebral metastases with hemorrhages. *Head and Neck Tumors (HNT)*. 2015;5(1):8–14. EDN: TWERVV doi: 10.17650/2222-1468-2015-1-8-14

## ОБ АВТОРАХ

**\* Телегин Александр Алексеевич;**

адрес: Россия, 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 24;  
ORCID: 0009-0009-1826-8850;  
eLibrary SPIN: 9139-2916;  
e-mail: dock996@bk.ru

**Прозоренко Евгений Владимирович, канд. мед. наук;**

ORCID: 0000-0001-8880-1758;  
eLibrary SPIN: 1177-8997;  
e-mail: prozorenko\_e\_v@staff.sechenov.ru

**Самойленко Игорь Вячеславович, канд. мед. наук;**

ORCID: 0000-0001-7150-5071;  
eLibrary SPIN: 3691-8923;  
e-mail: i.samoylenko@ronc.ru

**Семян Надежда Вагаршаковна, канд. мед. наук;**

ORCID: 0000-0001-5841-7480;  
eLibrary SPIN: 1404-7422;  
e-mail: sevyan\_n\_v@staff.sechenov.ru

## AUTHORS' INFO

**\* Alexander A. Telegin, MD;**

address: 24 Kashirskoe shosse, 115522 Moscow, Russia;  
ORCID: 0009-0009-1826-8850;  
eLibrary SPIN: 9139-2916;  
e-mail: dock996@bk.ru

**Evgeny V. Prozorenko, MD, Cand. Sci. (Medicine);**

ORCID: 0000-0001-8880-1758;  
eLibrary SPIN: 1177-8997;  
e-mail: prozorenko\_e\_v@staff.sechenov.ru

**Igor V. Samoilenko, MD, Cand. Sci. (Medicine);**

ORCID: 0000-0001-7150-5071;  
eLibrary SPIN: 3691-8923;  
e-mail: i.samoylenko@ronc.ru

**Nadezhda V. Sevyan, MD, Cand. Sci. (Medicine);**

ORCID: 0000-0001-5841-7480;  
eLibrary SPIN: 1404-7422;  
e-mail: sevyan\_n\_v@staff.sechenov.ru

\* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author