

<https://doi.org/10.25208/vdv1382>



Итоги значимых клинических разработок в области нео / адьювантной медикаментозной терапии резектабельной меланомы: ежегодный конгресс ASCO — июнь 2022

© Андреев Д.А.¹, Завьялов А.А.^{1,2*}

¹ Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы, Москва, Россия

² Государственный научный центр Российской Федерации — Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна, Москва, Россия

В структуре заболеваемости опухолями кожи на меланому приходится сравнительно меньшая процентная доля, но при этом заболевании очень высок риск наступления неблагоприятного исхода. Изучение инновационных клинических разработок по лекарственной терапии резектабельной меланомы, представленных на ежегодном конгрессе Американского общества клинической онкологии — июнь 2022, является актуальным.

Для анализа отобраны лучшие клинические разработки по лекарственному лечению пациентов с резектабельной меланомой: 1) исследование 3-й фазы KEYNOTE-716; 2) PRADO; 3) NeoTrio; 4) SWOG 1512. Представленные разработки выявляют перспективные алгоритмы медикаментозной терапии меланомы.

Применение новой иммунотерапии с различными мишенями воздействия существенно улучшает патоморфологический ответ, а также уменьшает риск развития тяжелых нежелательных явлений (НЯ), ассоциированных с этапами лекарственного лечения.

Ключевые слова: меланома; иммунотерапия; таргетная терапия

Конфликт интересов: авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

Источник финансирования: рукопись подготовлена и опубликована за счет финансирования по месту работы авторов.

Для цитирования: Андреев Д.А., Завьялов А.А. Итоги значимых клинических разработок в области нео / адьювантной медикаментозной терапии резектабельной меланомы: ежегодный конгресс ASCO — июнь 2022. Вестник дерматологии и венерологии. 2023;99(2):10–17. doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1382>



Highlighted advances in neo/adjuvant drug therapy for resectable melanoma: ASCO Annual Meeting — June 2022

© Dmitry A. Andreev¹, Aleksandr A. Zavyalov^{1,2*}

¹ The Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Health Department, Moscow, Russia

² The State Research Center — Burnasyan Federal Medical Biophysical Center of Federal Medical Biological Agency, Moscow, Russia

In the structure of the incidence of skin tumors, melanoma accounts for a relatively smaller percentage, but that disease is associated with higher risk of an adverse outcome compared with many other malignancies.

The study of innovative clinical developments in drug therapy for resectable melanoma, presented at the American Society of Clinical Oncology Annual Meeting — June 2022.

The best clinical developments in drug treatment of patients with resectable melanoma were selected for analysis: 1) phase 3 study KEYNOTE-716; 2) PRADO; 3) Neo Trio; 4) SWOG 1512. The presented developments bring extremely promising results for melanoma therapy workflows.

The use of cutting-edge anti-cancer therapeutics acting on various molecular targets drastically improves the tumor response as well as straitens the appearance of treatment-related adverse events.

Keywords: melanoma; immunotherapy; targeted therapy

Conflict of interest: the authors of this article have confirmed that there is no conflict of interest to report.

Source of funding: the manuscript was prepared and published at the expense of funding at the place of work of the authors.

For citation: Andreev DA, Zavyalov AA. Highlighted advances in neo/adjuvant drug therapy for resectable melanoma: ASCO Annual Meeting — June 2022. *Vestnik Dermatologii i Venerologii*. 2023;99(2):10–17.

doi: <https://doi.org/10.25208/vdv1382>



Введение

В России в рамках федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями» поставлены государственные задачи, предусматривающие значительное снижение смертности от новообразований, в том числе злокачественных [1, 2]. Популяризация и внедрение в клиническую практику инновационных технологий лечения резектабельной меланомы полностью отвечают целям федерального проекта.

В Российской Федерации в период с 2008 по 2018 г. заболеваемость меланомой кожи выросла на 28,72% [3]. Одногодичная смертность больных меланомой, по данным за 2019 г., составляла 9,5% [4]. Инициированы интенсивные клинические разработки эффективных способов лечения меланомы, в том числе путем поиска оптимальных режимов применения (включая комбинирование) уже зарегистрированных фармакологических средств.

Опухоли кожных покровов являются наиболее распространенными видами онкологических заболеваний и чаще выявляются у людей со светлым типом кожи по классификации Фитцпатрика (1-й и 2-й фототипы). Наиболее частыми злокачественными опухолями кожи являются базальноклеточная и плоскоклеточная карциномы [5, 6]. Заболеваемость меланомой почти в 7 раз ниже, чем остальными опухолями кожи немеланомной группы в сумме. Однако исходы лечения и прогноз при меланоме по сравнению, например, с базальноклеточной и плоскоклеточной карциномами кожи оказываются гораздо менее благоприятными [6].

В июне 2022 г. состоялся ежегодный конгресс Американского научного общества клинической онкологии (ASCO), на котором были представлены результаты инновационных клинических разработок, в том числе по лекарственному лечению резектабельной меланомы [7, 8].

Целью данного научного исследования стало изучение инновационных клинических разработок по лекарственной терапии меланомы, обсуждавшихся на цифровой платформе MEDTalks.nl (Хильверсум, Нидерланды, 2022 [8]) в связи с докладом о них на ежегодном конгрессе ASCO — июнь 2022 [8].

Материалы и методы

Данное научное исследование выполнено по результатам поиска в базах цифровой медицинской плат-

формы MEDtalks.nl (Хильверсум, Нидерланды), PubMed / Medline и Google. В поисковых строках использовались словарные формы: melanoma, clinical trials, ASCO, 2022 и другие. Авторы изучали информационные ресурсы на нидерландском и английском языках по вопросам достижения лучших общих и эстетических/косметических результатов лечения меланомы [9].

Результаты

Ранняя диагностика меланомы является залогом успешного лечения. При диагностике меланомы кожи врачи часто используют правило ABCDE (рис. 1).

В практике ведения пациентов с кожной формой меланомы все более широкое применение находит системная иммунотерапия ингибиторами контрольных точек иммунного ответа, которые представляют собой специфические антитела (пембролизумаб, ниволумаб, ипилимумаб) (рис. 2). Назначение этих антител позволяет усилить иммунный ответ человека в отношении опухолевых клеток. Ингибиторные лекарственные антитела в рассматриваемом случае опосредуют свое действие через рецептор запрограммированной клеточной гибели -1 (PD-1) — пембролизумаб, ниволумаб или цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген-4 (CTLA-4) — (ипилимумаб) (рис. 2) [10, 11].

На цифровой информационно-образовательной площадке MEDTalks.nl (Хильверсум, Нидерланды, 2022 [8]), предназначенной для врачей и других медицинских работников, в разделе «Онкология» активно обсуждались итоги ежегодного конгресса ASCO — июнь 2022, включавшие результаты клинических исследований наиболее инновационных схем иммунотерапии больных с резектабельной меланомой [8]: 1) исследование 3-й фазы KEYNOTE-716 [12]; 2) PRADO [13]; 3) NeoTrio [14]; 4) SWOG 1512 [15].

Клиническое исследование SWOG 1512: эффективность неoadьювантной анти-PD-1-терапии у пациентов с резектабельной десмопластической меланомой

Десмопластическая меланوما — редкая злокачественная опухоль с наличием плотного фиброзного коллагенового матрикса. Развитие заболевания ассоциировано с обширным воздействием ультрафиолета, приводящего к повышению мутационной нагрузки. Назначение терапии блокаторами PD-1

ABCDE of melanoma

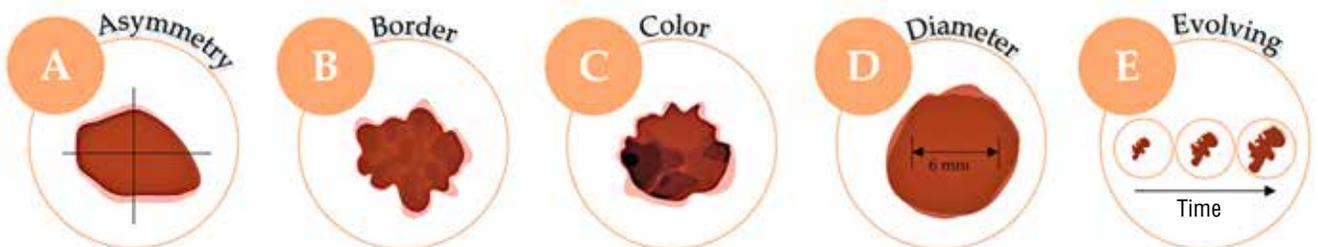


Рис. 1. Правило ABCDE, применяемое при диагностике меланомы кожи (адаптировано из: Lopes et al 2022 [9]; лицензия на распространение: the Creative Commons Attribution [CC BY] license [https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/])

Fig. 1. ABCDE rule used for diagnosis of skin melanoma (adapted from: Lopes et al 2022 [9]; distributed under the Creative Commons Attribution [CC BY] license [https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/])

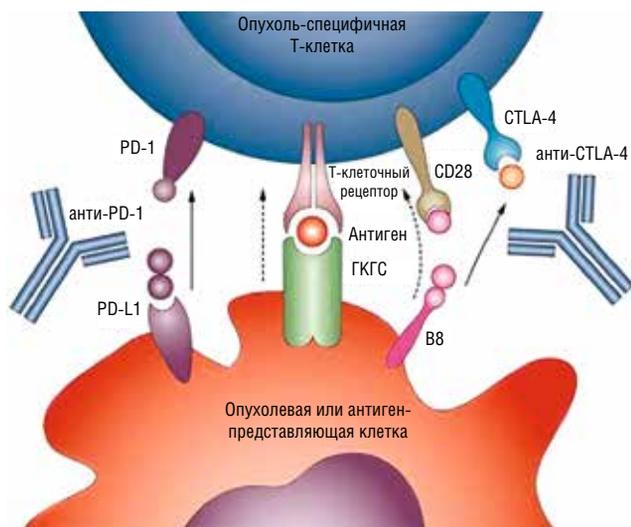


Рис. 2. Механизм действия ингибиторов контрольных точек иммунного ответа; ГКГС — главный комплекс гистосовместимости (адаптировано из: McKean et al 2018 [10]; оригинал изображения заимствован из: Drake et al 2014 [11]; лицензия на распространение: attribution-noncommercial-noderivatives 4.0 international [CC BY-NC-ND 4.0]: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>). Значение сигнальных путей PD-1 (мишень для антител: пембролизумаб, ниволумаб) и CTLA-4 (антиген для антител — ипилимумаб) заключается в предотвращении развития избыточно сильного иммунного ответа [23]. Блокирующие лекарственные антитела действуют конкурентно и предотвращают связывание естественных лигандов с PD-1 (антитела: пембролизумаб, ниволумаб) или CTLA-4 (антитела: ипилимумаб) рецепторами. Сокращения: PD-1 — рецептор запрограммированной клеточной гибели — 1; PD-L1 — лиганд к PD-1; CTLA-4 — цитотоксический Т-лимфоцитарный антиген-4

Fig. 2. Mechanism of action of immune checkpoint inhibitors (adapted from McKean et al 2018 [10]; original image adapted from Drake et al 2014 [11]; distributed under license: attribution-noncommercial-noderivatives 4.0 international [CC BY-NC-ND 4.0]: <https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>). The significance of the signaling pathways PD-1 (target for antibodies: pembrolizumab, nivolumab) and CTLA-4 (antigen for antibodies — ipilimumab) is to prevent the development of an excessively strong immune response [23]. Blocking drug antibodies act competitively and prevent natural ligands from binding to PD-1 (antibodies: pembrolizumab, nivolumab) or CTLA-4 (antibodies: ipilimumab) receptors, which leads to increased antitumor immunity. Abbreviations: PD-1, programmed cell death receptor, 1; PD-L1 — ligand to PD-1; CTLA-4 — cytotoxic T-lymphocyte antigen-4

при десмопластической меланоме часто приводит к хорошим результатам (см. рис. 2) [16].

На конгрессе ASCO — июнь 2022 обсуждались результаты изучения эффективности неoadъювантной анти-PD-1-монотерапии в отношении патоморфологической регрессии, что позволяет сократить объем местного стандартного лечения (хирургическая экцизия и лучевая терапия) десмопластической меланомы [17]. Исследование подтвердило необходимость рассмотрения возможности применения анти-PD-1-терапии до операции, что может способствовать достижению лучших общих и косметологических результатов лечения (рис. 3) [15, 17].

Выживаемость без отдаленных метастазов у пациентов с меланомой IIВ и IIC стадий, получавших терапию пембролизумабом, по сравнению с плацебо в адъювантном режиме: исследование 3-й фазы KEYNOTE-716

Анализ ранних результатов двойного слепого исследования 3-й фазы KEYNOTE-716 показал, что включение пембролизумаба (по сравнению с плацебо) в адъювантную схему приводит к статистически значимому улучшению безрецидивной выживаемости у пациентов с резецированной меланомой IIВ и IIC стадий по AJCC-8. На конгрессе ASCO — июнь 2022 были представлены новые данные по выживаемости без отдаленных метастазов (ВБОМ) и безрецидивной выживаемости при более длительном периоде наблюдения [18].

В исследование включили 976 пациентов после выполнения радикальной резекции меланомы кожи и при условии отрицательных результатов биопсии сторожевых лимфатических узлов. Рандомизация проводилась 1:1 в группы: пембролизумаб 200 мг (2 мг/кг для детей) или плацебо, каждые 3 недели в течение 17 циклов (около 1 года) в первой части исследования. Терапию продолжали до развития рецидива или неприемлемой токсичности.

Пациенты, получавшие плацебо в первой части исследования, или пациенты без прогрессирования в течение 6 месяцев после завершения первой части

ВЫСОКАЯ ЧАСТОТА ПОЛНОГО ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКОГО ОТВЕТА С БЛАГОПРИЯТНЫМ ПРОФИЛЕМ ЛЕКАРСТВЕННОЙ БЕЗОПАСНОСТИ ПРИ ТЕРАПИИ ПЕМБРОЛИЗУМАБОМ ДО ОПЕРАЦИИ У ПАЦИЕНТОВ С РЕЗЕКТАБЕЛЬНОЙ ДЕСМОПЛАСТИЧЕСКОЙ МЕЛАНОМОЙ: КЛИНИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ SWOG 1512

ЦЕЛЬ: изучение возможности достижения полной патоморфологической регрессии путем применения анти-PD-1-терапии до операции, что может способствовать уменьшению потребности в проведении объемного/травмирующего местного лечения с тяжелым косметическим дефектом

Среднее значение временного периода с 1-го дня 1-го цикла терапии до операции — 84,2 дня (интервал: 52–135) с оценкой проявления заболевания исходно и каждые 9 недель, а НЯ — каждые 3 недели

- Набрано 29 пациентов старше 18 лет
- Медиана возраста — 75 лет
- Мужчины — 79%
- Локализация очага: голова и шея — 72%
- Гистологически подтвержденная резектабельная десмопластическая меланомы (первичная, рецидив или с наличием метастазов в лимфатических узлах)
- Отсутствие предшествующей системной терапии

Единичное плечо ПЕМБРОЛИЗУМАБ 200 мг каждые 3 недели Среднее число циклов — 3,3 (интервал: 2–4)

ПЕРВИЧНАЯ КОНЕЧНАЯ ТОЧКА

- Полный патоморфологический ответ (с допущением, что 25% является успешным итогом исследования): — 56% (15 из 27 пациентов; 95% ДИ: 35–75%)

ВТОРИЧНЫЕ КОНЕЧНЫЕ ТОЧКИ

- Частота клинического ответа: 52% (95% ДИ: 32–75%)
- Медиана общей выживаемости — не достигнута
- Оценка лекарственной безопасности: 2 смертельных исхода без ассоциации с исследуемой терапией (острая респираторная недостаточность; неизвестно); отсутствие нежелательных явлений выше 2-й степени тяжести

Рис. 3. Дизайн и результаты клинического исследования SWOG 1512 [17]

Fig. 3. Design and results of the SWOG 1512 clinical trial [17]

исследования при рецидиве имели право на получение дополнительных циклов терапии пембролизумабом 1 раз каждые три недели (вторая часть исследования). В промежуточном анализе отсечение данных проводили на 4 января 2022 г.

При медиане наблюдения 26,9 месяца (интервал 4,6–39,2) адъювантная терапия пембролизумабом приводила к значительному улучшению ВБОМ (ОР 0,64, 95% ДИ, 0,47–0,88; $P = 0,0029$; медиана не достигнута для обеих групп пациентов). ВБОМ в 24 месяца составила 88,1% по сравнению с 82,2%. По мере дальнейшего наблюдения регистрировалось постепенное снижение риска рецидива в группе пациентов, получавших лечение пембролизумабом, по сравнению с плацебо (ОР 0,64, 95% ДИ, 0,50–0,84); 24-месячный показатель безрецидивной выживаемости составил 81,2% по сравнению с 72,8%. Нежелательные явления ≥ 3 -й степени тяжести, ассоциированные с любыми причинами, регистрировались у 137 (28,4%) по сравнению с 97 (20,0%) пациентами в группах, получавших пембролизумаб и плацебо соответственно. Нежелательные явления ≥ 3 -й степени тяжести, ассоциированные с применением препаратов, наблюдались у 83 (17,2%) по сравнению с 24 (4,9%) пациентами.

Применение лекарственной терапии (исследуемой) не ассоциировалось со смертельными исходами. Имунные реакции отмечались у 182 (37,7%) по сравнению с 45 (9,3%) пациентами: чаще всего наблюдался гипотиреоз (17,2% по сравнению с 3,7%).

Таким образом, применение пембролизумаба в адъювантной схеме у пациентов после резекции меланомы на IIB и IIC стадиях (высокий риск) значительно улучшает ВБОМ, снижает риск развития рецидива, обеспечивает приемлемый профиль лекарственной безопасности [12, 18].

Данные о выживаемости в исследовании PRADO: изучение подходов к персонализированному, на основе оценки ответа, хирургическому лечению и адъювантной терапии после неoadъювантной терапии ипилимумабом и ниволумабом при резектабельной меланоме III стадии

Сокращение В раннем исследовании OpACIN-нео было показано, что комбинированная схема, включающая 2 цикла лечения ипилимумабом (1 мг/кг) + ниволумабом (3 мг/кг) [I1N3] в неoadъювантном режиме, является достаточно благоприятной в отношении частоты патоморфологического ответа (77%) и частоты развития НЯ 3–4-й степени тяжести (20%) [13, 19].

В исследовании PRADO изучалась возможность безопасного отказа от диссекции лимфатических узлов у пациентов с большим патоморфологическим ответом ($\leq 10\%$ жизнеспособной опухолевой ткани) по оценкам маркерного ЛУ (ILN; то есть ЛУ с наиболее выраженным метастатическим процессом исходно) и может ли назначение дополнительной адъювантной терапии привести к улучшению исходов у пациентов, среди которых не отмечался патоморфологический ответ в неoadъювантном режиме (терапевтическая схема выше, критерий отсутствия патоморфологического ответа: $> 50\%$ жизнеспособной опухолевой ткани) [19].

В дизайне клинического исследования PRADO пациенты с меланомой III стадии после маркировки индексного ЛУ получали 2 цикла режима I1N3. Резекция ведущего маркерного ЛУ (с наиболее выражен-

ным очагом поражения) была запланирована на 6-й неделе. В подгруппе пациентов с выраженным патоморфологическим ответом ($\leq 10\%$ жизнеспособной опухолевой ткани) на 2 цикла режима I1N3 терапевтическая диссекция ЛУ не проводилась; пациентам с частичным патоморфологическим ответом ($> 10 - \leq 50\%$ жизнеспособной опухолевой ткани) выполнялась терапевтическая диссекция ЛУ; пациентам подгруппы без патоморфологического ответа ($> 50\%$ жизнеспособной опухолевой ткани) выполнялась диссекция ЛУ и адъювантная терапия ниволумабом или дабрафенибом плюс траметиниб (D + T) в течение 52 недель \pm лучевая терапия.

В период с ноября 2018 г. по январь 2020 г. 99 пациентов были включены в исследование. Этим пациентам было проведено не менее 1 цикла терапии I1N3 в неoadъювантном режиме. На первичном этапе обнаруживалась 72% (95% ДИ 62–80) частота патоморфологического ответа: 60 (61%) пациентов с выраженным патоморфологическим ответом и 11 (11%) пациентов с частичным патоморфологическим ответом ($> 10 - \leq 50\%$ жизнеспособной опухолевой ткани).

Отказ от диссекции ЛУ у пациентов с выраженным патоморфологическим ответом приводил к значительному снижению количества хирургических осложнений и улучшению качества жизни пациентов. Показатель 2-летней выживаемости без рецидива в группе пациентов с выраженным патоморфологическим ответом, которым не выполняли диссекцию ЛУ, составил 93,3%, а частота выживаемости без отдаленных метастазов — 100%. Результаты свидетельствуют в пользу безопасности применения тактики оценки индексного ЛУ и отказа от адъювантной терапии пациентов этой подгруппы [19].

Назначение адъювантной системной терапии пациентам без патоморфологического ответа на неoadъювантную терапию ($> 50\%$ жизнеспособной опухолевой ткани) приводило к улучшению безрецидивной выживаемости по сравнению с результатами, полученными в контрольной когорте из исследования OpACIN-нео, что обосновывает необходимость применения системного адъювантного лечения в этой подгруппе пациентов [13, 19].

Выживаемость без отдаленных метастазов в подгруппе пациентов с частичным патоморфологическим ответом составила 63,6%. Это свидетельствует в пользу целесообразности изучения клинической эффективности вариантов адъювантного лечения также и у пациентов с неполным ответом [13, 19].

Рандомизированное клиническое исследование NeoTrio: эффективность неoadъювантной терапии пембролизумабом в монорежиме, в последовательной или синхронной схеме на основе комбинации дабрафениб плюс траметиниб (D + T) у пациентов с резектабельной BRAF-мутированной меланомой III стадии

У 60% российских пациентов с метастатической меланомой выявляются мутации в гене BRAF. В этой популяции пациентов отмечается особенно агрессивное течение опухолевого процесса [20]. Известно, что комбинированная анти-PD(L)-1- и BRAF/MEK-таргетная терапия улучшает выживаемость без прогрессирования при меланоме IV стадии по сравнению с только таргетной терапией и позволяет добиться 5-летней выживаемости у 34% пациентов [21].

Предпочтительнее назначение иммунотерапии в первой линии до прогрессирования, а не BRAF-таргетной терапии в первой линии, так как именно такой режим улучшает общую выживаемость у пациентов с меланомой IV стадии [22]. Также индукционная таргетная терапия (в неоадьюванте до радикального лечения) приносит относительно мало пользы [14, 21].

В исследовании NeoTrio изучалась оптимальная комбинированная схема на основе анти-BRAF-таргетной и анти-PD-1-терапии в неоадьювантных режимах лечения пациентов с меланомой III стадии [14, 21].

В исследовании NeoTrio было рандомизировано 60 пациентов с резектабельной, измеряемой по шкале RECIST BRAFV-600 — мутированной меланомой III стадии (пациенты без переходной стадии). Были сформированы три группы пациентов в соотношении 1:1:1 с целью назначения неоадьювантных схем терапии продолжительностью 6 недель с последующей полной диссекцией ЛУ: А) пембролизумаб в монорежиме (200 мг 1 раз каждые 3 недели x 2 цикла); В) режим последовательного назначения — дабрафениб + траметиниб (150 мг 2 раза в день + 2 мг 1 раз в сутки, ежедневно) в течение 1 недели, после чего назначали пембролизумаб (200 мг x 2 цикла); С) конкурентная (одновременная) схема — дабрафениб + траметиниб + пембролизумаб (дозы такие же, как при последовательной схеме). После выполнения полной лимфодиссекции пациенты получали пембролизумаб на протяжении 46 недель.

Первичной конечной точкой была частота патоморфологических ответов на 6-й неделе. Подробное описание критериев оценки патоморфологических ответов представлено в открытом цифровом регистре клинических исследований под номером NCT02858921, доступном по ссылке [14]. Вторичными конечными точками яв-

лялись: частота ответа по шкале RECIST на неделе — 6, бессобытийная выживаемость, выживаемость без прогрессирования, общая выживаемость, развитие нежелательных явлений и трансляционные конечные точки.

На момент сбора и обобщения данных (2 января 2022 г.) по 20 пациентов в когортах имели аналогичные базовые характеристики; по общим показателям — 42% были женщины, медиана возраста составляла 53 года, у 82% определялась мутация BRAFV600E. Медиана периода наблюдения составила 20 месяцев (95% ДИ 17–31).

Показатели полного патоморфологического ответа (pCR) и частоты патоморфологического ответа (pRR) (подробнее в таблице 1) были самыми высокими в группе С (синхронная/конкурентная терапия: дабрафениб плюс траметиниб плюс пембролизумаб) и равнозначными при сравнении между пациентами в группе А и В (см. табл. 1).

События (прогрессирование до операции, рецидив после операции или смерть) чаще регистрировались среди пациентов, включенных в группу А (монотерапия пембролизумабом) в данном первичном анализе (см. табл.). Продолжается оценка характеристик патоморфологического ответа в каждом плече. Наиболее распространенными НЯ, ассоциированными с лекарственной терапией, были усталость (65%, 70%, 70%, А, В, С плечи соответственно), пирексия (0%, 25%, 85%) и сыпь (50%, 35%, 35%). НЯ 3-й или 4-й степени тяжести наблюдались в 30%, 25% и 55% соответственно; пирексия и гепатит были наиболее частыми явлениями в плече синхронной комбинированной неоадьювантной терапии. Статус операбельности опухоли сохранялся или улучшался после неоадьювантной терапии у 81% пациентов.

Таким образом, синхронное назначение препаратов дабрафениб плюс траметиниб плюс пембролизумаб

Таблица 1. Результаты клинического исследования (NeoTrio) эффективности неоадьювантной терапии резектабельной меланомы (адаптировано из: Long GV et al 2022 [21])
Table 1. Results of clinical trial (NeoTrio) investigating the neoadjuvant therapy regimens for resectable melanoma (adapted from Long GV et al 2022 [21])

Показатель ответа опухоли на терапию	Монотерапия пембролизумабом (n = 20)	Последовательное назначение BRAF-таргетной терапии и пембролизумаба (n = 20)	Синхронное назначение BRAF-таргетной терапии и пембролизумаба (n = 20)
pRR	11 (55%)	10 (50%)	16 (80%)
pCR	6	4	10
Близко к pCR	2	2	1
pPR	3	4	5
pNR	7	10	3
RECIST ORR/CR	60% / 10%	45% / 0%	70% / 30%
Число событий	7*	6	4^
Число рецидивов при: pCR / близко к pCR/pPR/pNR	0/0/2/3	0/1/0/5	1/0/2/0
Число смертельных исходов	3	1	2
1-годичная БСВ (95% ДИ)	80% (64–100)	80% (64–100)	79% (62–100)

* 2 пациента и ^1 пациент с прогрессированием до операции; полная диссекция ЛУ не проводилась.

Сокращения: pRR — частота патоморфологического ответа; pCR — полный патоморфологический ответ; pPR — частичный патоморфологический ответ; pNR — нет патоморфологического ответа.

* 2 patients and ^1 patient with progression to surgery; complete LN dissection was not performed. Abbreviations: pRR, pathological response rate; pCR, complete pathological response; pPR, partial pathological response; pNR — no pathological response.

приводило к наиболее высоким значениям pRR, pCR, хотя вызывало более выраженную токсичность. Рецидивы наблюдались у пациентов с pCR / или ответом, близким к pCR в плечах, получавших BRAF-таргетную терапию, но не среди пациентов, получавших пембролизумаб в монорежиме, что согласуется с предыдущими результатами сравнения эффективности неоадьювантной терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета и BRAF-таргетной терапии. Кроме того, можно сделать вывод о том, что применение короткого курса комбинированной терапии дабрафенибом плюс траметиниб до назначения PD1-терапии не приводит к улучшению параметров результирующего клинического ответа, представленных в таблице [14].

Обсуждение

В наши дни меланома по-прежнему представляется серьезную проблему для систем общественного здравоохранения во многих странах. Меланома является сложным и непредсказуемым заболеванием, уносящим жизни многих тысяч людей по всему миру. Для врача-дерматолога, врача-косметолога критически важно своевременно заподозрить раннюю меланому при обращении пациента с целью раннего, точного и правильного установления стадии, а также других характеристик онкологического процесса. Своевременная диагностика гарантирует достижение лучших результатов лечения.

Результаты обсуждения клинических разработок, представленных на ежегодном конгрессе ASCO — июнь 2022, еще раз демонстрируют, что применение современных лекарственных препаратов с различными мишенями воздействия существенно улучшает результаты лечения пациентов с резектабельной ме-

ланомой [8]. Применение новых опций противоопухолевой иммунотерапии в схемах лечения пациентов с меланомой часто приводит к развитию выраженного клинического ответа опухоли. Хотя появление иммунотерапии и таргетной терапии в арсенале лекарственных средств в руках врача привело к росту продолжительности жизни пациентов с меланомой, у некоторых больных, однако, возникают рецидивы или отмечается рефрактерность опухоли к проводимому лечению. Разработка инновационных методов лекарственной терапии остается приоритетной задачей исследовательских программ, что подтверждается большим числом текущих доклинических и клинических испытаний, посвященных поиску методов лечения меланомы.

В современных условиях выбор подходов к лекарственному лечению резектабельной меланомы все чаще обосновывается результатами клинических исследований эффективности и безопасности комбинированных режимов: оптимальные схемы сочетаний «прорывной» иммунной, таргетной и химиотерапии.

Представленные клинические результаты выявляют перспективные алгоритмы лечения резектабельной меланомы. Одновременная имплементация сочетанных режимов и монотерапии в дизайне клинических исследований позволяет проводить инновационную оценку профиля клинической эффективности и безопасности.

Заключение

За последние годы наблюдается серьезный прорыв в разработке новых алгоритмов иммунотерапии меланомы, повсеместное внедрение которых в клиническую практику приведет к дальнейшему снижению смертности от этого частого онкологического заболевания. ■

Литература/References

1. Стилиди И.С., Геворкян Т.Г., Шпак А.Г. Совершенствование показателей федерального проекта «Борьба с онкологическими заболеваниями». Вестник Росздравнадзора. 2021;(1):46–53 [Stilidi IS, Gevorkjan TG, Shpak AG. Improvement of indicators of federal project "Fight against oncological diseases". Vestnik Roszdravnadzora. 2021;(1):46–53. (In Russ.)]
2. Андреев Д.А., Завьялов А.А., Кашурников А.Ю., Добродеев А.Ю. Ключевые критерии оценки качества онкологической помощи: зарубежный опыт. Российский медицинский журнал. 2020;26(6):421–430 [Andreev DA, Zav'jalov AA, Kashurnikov AJu, Dobrodeev AJu. Essential criteria for assessing the quality of cancer care: international experience. Rossijskij medicinskij zhurnal. 2020;26(6):421–430 (In Russ.)]
3. Потехаев Н.Н., Титов К.С., Маркин А.А., Кашурников А.Ю. Эпидемиология меланомы кожи в Российской Федерации и в городе Москве за 10 лет (2008–2018 гг.). Клиническая дерматология и венерология. 2020;19(6):810–816 [Potekhaev NN, Titov KS, Markin AA, Kashurnikov AJu. Epidemiology of skin melanoma in the Russian Federation and in the city of Moscow for 10 years (2008–2018). Klinicheskaja dermatologija i venerologija. 2020;19(6):810–816. (In Russ.)]
4. Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году. Министерство здравоохранения Российской Федерации, Российский центр информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии, Научно-исследовательский

- онкологический институт им. П.А. Герцена. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. М.: б. и.; 2020. 239 с. [Sostojanie onkologicheskoi pomoshhi naseleniju Rossii v 2019 godu. (The state of oncological care to the population of Russia in 2019.) Ministry of Health of the Russian Federation, Russian Center for Information Technology and Epidemiological Research in the Field of Oncology, P. A. Herzen Cancer Research Institute. Ed. by A.D. Kaprin, V.V. Starinskij, A.O. Shahzadova. Moscow: s. n.; 2020. 239 p. (In Russ.)]
5. Lomas A, Leonardi-Bee J, Bath-Hextall F. A systematic review of worldwide incidence of nonmelanoma skin cancer. Br J Dermatol. 2012;166(5):1069–1080. doi: 10.1111/j.1365-2133.2012.10830.x
6. Perez M, Abisaad JA, Rojas KD, Marchetti MA, Jaimes N. Skin cancer: Primary, secondary, and tertiary prevention. Part I. J Am Acad Dermatol. 2022;87(2):255–268. doi: 10.1016/j.jaad.2021.12.066
7. American Society of Clinical Oncology. ASCO Annual Meeting 2022. <https://meetings.asco.org/meetings/2022-asco-annual-meeting/288/program-guide/scheduled-sessions> (20 September 2022)
8. Blank C, Suijkerbuijk K. When two experts meet Chicago 2022 I Melanoom. 2022. <https://www.medtalks.nl/asco2022-melanoom> (15 August 2022)
9. Lopes J, Rodrigues CMP, Gaspar MM, Reis CP. Melanoma Management: From Epidemiology to Treatment and Latest Advances. Cancers (Basel). 2022;14(19):4652. doi: 10.3390/cancers14194652

10. McKean MA, Amaria RN. Multidisciplinary treatment strategies in high-risk resectable melanoma: Role of adjuvant and neoadjuvant therapy. *Cancer Treat Rev.* 2018;70:144–153.

11. Drake CG, Lipson EJ, Brahmer JR. Breathing new life into immunotherapy: review of melanoma, lung and kidney cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2014;11(1):24–37. doi: 10.1016/j.ctrv.2018.08.011

12. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Compared to Placebo in Resected High-risk Stage II Melanoma (MK-3475-716/KEYNOTE-716). 2022. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03553836> (14 September 2022)

13. Optimal Neo-adjuvant Combination Scheme of Ipilimumab and Nivolumab (OpACIN-neo). 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02977052> (14 September 2022)

14. Neoadjuvant Dabrafenib, Trametinib and/or Pembrolizumab in BRAF Mutant Resectable Stage III Melanoma (Neo Trio). 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02858921> (14 September 2022)

15. Pembrolizumab in Treating Patients With Desmoplastic Melanoma That Can or Cannot Be Removed by Surgery. 2022. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02775851> (15 September 2022)

16. Eroglu Z, Zaretsky JM, Hu-Lieskovan S, Kim DW, Algazi A, Johnson DB, et al. High response rate to PD-1 blockade in desmoplastic melanomas. *Nature.* 2018;553(7688):347–350. doi: 10.1038/nature25187

17. Kendra KL, Moon J, Eroglu Z, Hu-Lieskovan S, Carson WE, Wada DA, et al. Neoadjuvant PD-1 blockade in patients with resectable desmoplastic melanoma (SWOG 1512). *J Clin Oncol.* 2022;40(16_suppl):9502. doi: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.9502

18. Long GV, Luke JJ, Khattak M, de la Cruz Merino L, Del Vecchio M, Rutkowski P, et al. Distant metastasis-free survival with pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in stage IIB or IIC

melanoma: The phase 3 KEYNOTE-716 study. *J Clin Oncol.* 2022;40(17_suppl):LBA9500–LBA9500. doi: 10.1200/JCO.2022.40.17_suppl.LBA9500

19. Blank CU, Reijers ILM, Saw RPM, Versluis JM, Pennington T, Kapiteijn E, 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(16_suppl):9501. doi: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.9501

20. Проценко С. Тройной удар по BRAF+ меланоме. *Медицинский вестник.* 2020;(4):8–9 [Procenko S. Triple blow to BRAF+ melanoma. *Medicinskij vestnik.* 2020;(4):8–9 (In Russ.)]

21. Long GV, Carlino MS, Au-Yeung G, Spillane AJ, Shannon KF, Gyorki DE, et al. NeoTrio: Randomized trial of neoadjuvant (NAT) pembrolizumab (Pembro) alone, in sequence (SEQ) with, or concurrent (CON) with dabrafenib plus trametinib (D+T) in resectable BRAF-mutant stage III melanoma to determine optimal combination of therapy. *J Clin Oncol.* 2022;40(16_suppl):9503. doi: 10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.9503

22. Haist M, Stege H, Ebner R, Fleischer MI, Loquai C, Grabbe S. The Role of Treatment Sequencing with Immune-Checkpoint Inhibitors and BRAF/MEK Inhibitors for Response and Survival of Patients with BRAFV600-Mutant Metastatic Melanoma-A Retrospective, Real-World Cohort Study. *Cancers (Basel).* 2022;14(9):2082. doi: 10.3390/cancers14092082

23. Шубникова Е.В., Букатина Т.М., Вельц Н.Ю., Каперко Д.А., Кутехова Г.В. Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа: новые риски нового класса противоопухолевых средств. Безопасность и риск фармакотерапии. 2020;8(1):9–22 [Shubnikova EV, Bukatina TM, Vel's NJu, Kaperko DA, Kutehova GV. Immune response checkpoint inhibitors: ew risks of a new class of antitumor Bezopasnost' i risk farmakoterapii. 2020;8(1):9–22. (In Russ.)] doi: 10.30895/2312-7821-2020-8-1-9-22

Участие авторов: все авторы несут ответственность за содержание и целостность всей статьи. Сбор и обработка материала, написание текста — Д.А. Андреев; концепция и дизайн исследования, редактирование — А.А. Завьялов.

Authors' participation: all authors: approval of the final version of the article, responsibility for the integrity of all parts of the article. Collection and processing of material, text writing — Dmitry A. Andreev; concept and design of the study, editing — Aleksandr A. Zavyalov.

Информация об авторах

*Завьялов Александр Александрович — д.м.н., профессор; адрес: Россия, 123098, Москва, ул. Маршала Новикова, д. 23; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1825-1871>; eLibrary SPIN: 5087-2394; e-mail: AZAV06@mail.ru

Андреев Дмитрий Анатольевич — ученая степень "doctor", присужденная в Erasmus University Medical Center; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0745-9474>; eLibrary SPIN: 7989-0581; e-mail: AndreevDA@zdrav.mos.ru

Information about the authors

*Aleksandr A. Zavyalov — MD, Dr. Sci. (Med.), Professor; address: 23 Marshala Novikova street, 123098 Moscow, Russia; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1825-1871>; eLibrary SPIN: 5087-2394; e-mail: AZAV06@mail.ru

Dmitry A. Andreev — MD, PhD; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0745-9474>; eLibrary SPIN: 7989-0581; e-mail: AndreevDA@zdrav.mos.ru

Статья поступила в редакцию: 07.10.2022

Принята к публикации: 22.02.2023

Дата публикации онлайн: 05.04.2023

Submitted: 07.10.2022

Accepted: 22.02.2023

Published online: 05.04.2023