



¹ НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Блохина

² Клинический
онкологический
диспансер № 1,
Краснодар

Адъювантная терапия и исходы у пациентов с меланомой кожи III стадии с мутацией в гене *BRAF*. Данные реальной клинической практики

А.Е. Ахметьянова¹, К.В. Орлова, к.м.н.¹, В.В. Назарова, к.м.н.¹,
К.А. Барышников, к.м.н.¹, И.В. Самойленко, к.м.н.¹, З.Р. Магомедова¹,
К.Ю. Иванилов¹, Н.К. Астапов², С.А. Яргуни, к.м.н.², Н.Н. Петенко, к.м.н.¹,
Г.Ю. Харкевич, к.м.н.¹, Л.В. Демидов, д.м.н.¹

Адрес для переписки: Ангелина Евгеньевна Ахметьянова, a.e.akhmetianova@gmail.com

Для цитирования: Ахметьянова А.Е., Орлова К.В., Назарова В.В. и др. Адъювантная терапия и исходы у пациентов с меланомой кожи III стадии с мутацией в гене *BRAF*. Данные реальной клинической практики. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (9): 16–21.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-9-16-21

Адъювантная терапия для пациентов с меланомой кожи III стадии или ее эквивалентом с мутацией в гене *BRAF* включает таргетную терапию (дабрафениб + траметиниб) и иммунотерапию анти-PD-1 (нембролизумаб или ниволумаб). Прямые сравнительные исследования отсутствуют, а данные ограничены ретроспективными анализами.

Цель нашего исследования – прямое сравнение эффективности этих подходов в реальной клинической практике у российских пациентов с мутацией в гене *BRAF*.

Материал и методы. Проведено одноцентровое ретроспективное исследование с включением пациентов с меланомой III стадии или ее эквивалента с мутацией в гене *BRAF*, получавших адъювантную терапию в период с января 2019 г. по декабрь 2022 г. Все пациенты получили лечение или консультации в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России. Первичной конечной точкой была безрецидивная выживаемость (БРВ), вторичными – общая выживаемость (ОВ), выживаемость без прогрессирования (ВБП) для пациентов, у которых наступило прогрессирование, а также частота отдаленного метастазирования и оценка безопасности проводимой терапии.

Результаты. В исследование включены 246 пациентов: 107 получали таргетную терапию (ТТ), 122 – иммунотерапию (ИТ), 17 — наблюдение (данная группа не анализировалась). Медиана наблюдения составила 38,5 месяца. Медиана БРВ была 44 месяца в группе ТТ и 39 месяцев в группе ИТ (отношение рисков (ОР) 0,79; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,55–1,15; $p=0,22$). Однолетняя и двухлетняя БРВ составили 88,8% (95% ДИ 83–95) и 63,1% (95% ДИ 54,5–73) в группе ТТ и 61,5% (95% ДИ 53,4–70,7) и 54,1% (95% ДИ 45,9–63,7) в группе ИТ соответственно. Медиана ОВ не достигнута в обеих группах (ОР 0,59; 95% ДИ 0,28–1,25; $p=0,169$). Однолетняя и двухлетняя ОВ составили 100% (95% ДИ 100–100) и 95,2% (95% ДИ 91,2–99,4) в группе ТТ и 94,3% (95% ДИ 90,2–98,5) и 88,5% (95% ДИ 83–94,3) в группе ИТ соответственно.

Новой и/или непредвиденной токсичности не было зарегистрировано ни в одной из групп лечения.

Прогрессирование наступило у 117 пациентов: в группе ТТ – у 51 пациента (у десяти пациентов (19,6%) в процессе адъювантной терапии и у 41 пациента (80,4%) после ее завершения) и в группе ИТ – у 66 пациентов (у 41 пациента (62,1%) в процессе адъювантной терапии и у 25 пациентов (37,9%) после ее завершения). При прогрессировании частота отдаленного метастазирования была выше в группе ТТ (68,6 против 53%, $p=0,08$). После прогрессирования пациенты чаще получали альтернативный вид терапии. Медиана ВБП составила 9 месяцев в группе ТТ и 15 месяцев в группе ИТ (ОР 1,23; 95% ДИ 0,74–2,05; $p=0,414$).



Выводы. ТТ демонстрирует нумерическое преимущество в отношении БРВ и ОВ по сравнению с ИТ, однако данные различия статистически незначимы. ТТ может быть более эффективной в предотвращении ранних рецидивов. Отсутствие статистически значимых различий требует более длительного наблюдения для оценки долгосрочных результатов. Ретроспективный характер исследования и отсутствие рандомизации ограничивают достоверность выводов.

Ключевые слова: меланома, BRAF, адъювантная терапия, таргетная терапия, иммунотерапия, анти-PD-1

Введение

Для пациентов с меланомой кожи ПБ–IV стадии в течение года после радикального хирургического лечения адъювантная терапия остается одним из стандартных подходов большинства мировых рекомендаций [1, 2], в том числе и в России [3, 4]. Для пациентов с меланомой кожи III стадии с мутацией в гене BRAF V600E/K возможен один из двух вариантов лекарственной терапии: таргетная терапия (ТТ) дабрафенибом с траметинибом или иммунотерапия (ИТ) анти-PD-1 пембролизумабом или ниволумабом.

Оба лекарственных подхода продемонстрировали значимое улучшение безрецидивной выживаемости (БРВ) в рандомизированных исследованиях III фазы [5–7]: для дабрафениба с траметинибом и пембролизумаба по сравнению с плацебо, для ниволумаба по сравнению с ипилимумабом. В 2024 г. были опубликованы финальные результаты исследования COMBI-AD с почти 10-летним периодом наблюдения, где было показано практически двукратное снижение риска рецидива (отношение рисков (ОР) 0,52; 95% доверительный интервал (ДИ) 0,43–0,63) для пациентов, получивших таргетную терапию [8]. Общая выживаемость (ОВ) также была выше в группе таргетной терапии, хотя различия не достигли статистической значимости (ОР 0,80; 95% ДИ 0,62–1,01; $p=0,06$). Для иммунотерапии доступны 7-летние результаты: ниволумаб улучшает БРВ по сравнению с ипилимумабом для пациентов с ПБ–IV стадиями (ОР 0,74; 95% ДИ 0,62–0,88) [9], а ОВ также выше в группе ниволумаба, но данные не достигли статистической значимости (ОР 0,89; 95% ДИ 0,70–1,14). Пембролизумаб улучшает БРВ по сравнению с плацебо (ОР 0,63; 95% ДИ 0,53–0,74) [10]. Данные по ОВ не опубликованы в настоящее время из-за недостаточного числа событий для анализа.

Выбор варианта адъювантного режима затруднен в связи с отсутствием рандомизированных исследований, которые бы сравнили таргетную терапию и иммунотерапию напрямую. Современные данные представлены ретроспективными данными реальной клинической практики [11–17], большинство из которых включало пациентов вне зависимости от статуса мутации в гене BRAF. Ни одно из исследований не продемонстрировало различий в ОВ, а медиана наблюдения не превышала трех лет. В целом, результаты этих работ указывают на снижение риска рецидива в группе таргетной терапии по сравнению с иммунотерапией, при этом статистически значимые различия наблюдались только в одном из исследований Bai X. и соавторов [14]. Также в данной работе была продемонстрирована более высокая частота развития отдаленных метастазов в группе таргетной терапии по сравнению с группой анти-PD-1 терапии (72 против 58%, $p=0,045$), хотя существенных

различий в выживаемости без прогрессирования (ВБП) у пациентов, получивших первую линию терапии после прогрессирования, не было выявлено. В декабре 2024 г. был опубликован системный обзор, объединивший эти работы [18]. В данном анализе, включающем результаты терапии 3625 пациентов, показано нумерическое преимущество таргетной терапии против иммунотерапии, по крайней мере на первом и втором годах наблюдения (86 против 68% и 67 против 55% соответственно). Значимых различий в отношении ОВ не продемонстрировано.

В России все три режима (дабрафениб с траметинибом, пембролизумаб, ниволумаб) были зарегистрированы в 2019 г. Целью нашего исследования было сравнение эффективности различных адъювантных режимов лекарственной терапии в реальной клинической практике у пациентов с меланомой кожи III стадии с мутацией в гене BRAF на базе отделения опухолей кожи НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

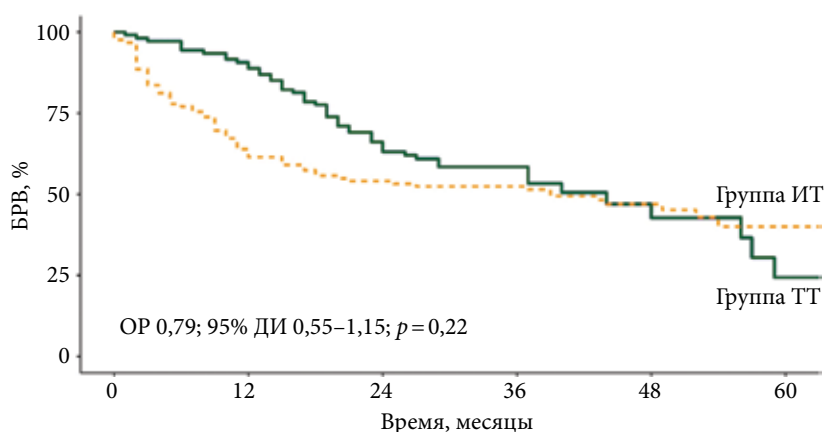
Материал и методы

Данное исследование является продолжающимся одноцентровым наблюдательным ретроспективным исследованием на базе НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России. Исследование было одобрено ученым советом центра. В исследование включались все пациенты старше 18 лет, обратившиеся в центр с III стадией меланомы кожи или ее эквивалентом (т.е. пациенты, у которых ранее была диагностирована меланома кожи I–II стадии и у которых случились локальный рецидив, и/или прогрессирование в регионарных лимфоузлах, и/или транзитные/сателлитные метастазы, или у которых, по данным биопсии сторожевого лимфоузла, были выявлены микрометастазы) с мутацией в гене BRAF после радикального хирургического лечения, которые получали адъювантную терапию в период с января 2019 г. по декабрь 2022 г. Пациенты, не получившие адъювантную терапию по различным причинам в этот период, также были включены. Стадирование болезни производилось по 8-й версии AJCC. Первичными конечными точками в исследовании являются однолетняя и двухлетняя БРВ. БРВ определялась как время от начала адъювантной лекарственной терапии до прогрессирования (локальный рецидив, прогрессирование в регионарных лимфоузлах или появление отдаленных метастазов) или смерти по любой причине. Локальный рецидив подтверждался посредством морфологической верификации. Прогрессирование в регионарных лимфоузлах или появление отдаленных метастазов подтверждалось по данным лучевых методов исследования: позитронно-эмиссионной томографией с компьютерной томографией, компьютерной томографией или магнитно-резонансной томографией (ПЭТ/КТ, КТ или МРТ).



Таблица 1. Исходные характеристики пациентов

Пол	Таргетная терапия (n = 107)	Иммунотерапия анти-PD-1 (n = 122)
Мужской	49 (45,8%)	46 (37,7%)
Женский	58 (54,2%)	76 (62,3%)
Возраст		
≥ 65 лет	22 (20,6%)	29 (23,8%)
< 65 лет	85 (79,4%)	93 (76,2%)
Стадия		
IIIA	7 (6,5%)	17 (13,9%)
IIIB	36 (33,7%)	25 (20,5%)
IIIC	62 (57,9%)	74 (60,7%)
IIID	2 (1,9%)	6 (4,9%)
BRAF		
BRAF V600E	85 (79,4%)	91 (74,6%)
BRAF V600K	8 (7,5%)	8 (6,6%)
BRAF V600+	5 (4,7%)	4 (3,3%)
Другие варианты	2 (1,9%)	7 (5,7%)
Нет данных по варианту мутации	7 (6,5%)	12 (9,8%)



Группа ТТ	107	97	65	25	11	4
Группа ИТ	122	78	66	58	29	3

Примечание. БРВ – безрецидивная выживаемость; ИТ – иммунотерапия; ТТ – таргетная терапия; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал.

Рис. 1. Безрецидивная выживаемость в зависимости от варианта лекарственной терапии

Вторичными конечными точками являются однолетняя и двухлетняя ОВ, ВБП, частота отдаленного метастазирования и оценка безопасности проводимой терапии. ОВ определялась как время от начала адъювантной лекарственной терапии до смерти по любой причине. ВБП определялась как время от начала первой лекарственной терапии у пациентов после прогрессирования среди получивших адъювантную терапию до прогрессирования или смерти по любой причине. Частота отдаленного метастазирования оценивалась среди пациентов, у которых наступило прогрессирование, и рассчитывалась как доля пациентов, у которых прогрессирование было выявлено в отдаленных органах, в том числе отдаленные метастазы в кожу, мягкие ткани (включая мышечную) и/или нерезионарные лимфатические узлы. Оценка безопасности проводилась по оценке развития нежелательных явлений (НЯ) в соответст-

вии с общепринятой шкалой «Общие терминологические критерии нежелательных явлений» (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), версия 5, 2017 г.). Анализ выживаемости проводился с использованием метода Каплана – Мейера. Статистический анализ и визуализация полученных данных проводились с использованием среды для статистических вычислений Jamovi версия 2.6.23.

Результаты

Всего в исследование было включено 246 пациентов, ТТ получили 107 пациентов, ИТ анти-PD-1 (пембролизумаб или ниволумаб) – 122 пациента, не получили никакого лекарственного лечения – 17 пациентов. Группа пациентов, не получивших адъювантную терапию, не анализировалась в связи с малым количеством пациентов в группе, однако стоит отметить, что на момент анализа данных только у трех пациентов ($n = 3$) не наблюдалось прогрессирования. Медиана возраста составила 53 года (IQR 41–62). Исходные характеристики пациентов представлены в табл. 1.

У всех пациентов была выявлена мутация в гене *BRAF* на опухолевом материале методом ПЦР, преимущественно встречались мутации *BRAF V600E/K*. Другие варианты *BRAF* мутаций были выявлены у девяти ($n = 9$) пациентов: *BRAF V600R* – у трех, *BRAF V600M* – у одного, *BRAF K601E* – у трех, *BRAF L597S* – у одного, *BRAF c.1803 delA* – у одного. Двум пациентам ($n = 2$) была назначена ТТ (одному пациенту с мутацией *BRAF V600R* и одному с мутацией *BRAF L597S*), семь пациентов с редкими мутациями *BRAF* ($n = 7$) получили ИТ. При медиане наблюдения 38,5 месяца медиана БРВ составила 44 месяца (95% ДИ 29 – не достигнуто (НД)) в группе ТТ и 39 месяцев в группе ИТ (95% ДИ 17 – НД); медиана ОВ не достигнута в обеих группах (рис. 1 и рис. 2). Не было выявлено достоверных различий между группами ТТ и ИТ ни в отношении БРВ (ОР 0,79; 95% ДИ 0,55–1,15; $p = 0,22$), ни в отношении ОВ (ОР 0,59; 95% ДИ 0,28–1,25; $p = 0,169$). Однолетняя и двухлетняя БРВ составили 88,8% (95% ДИ 83–95) и 63,1% (95% ДИ 54,5–73) в группе ТТ и 61,5% (95% ДИ 53,4–70,7) и 54,1% (95% ДИ 45,9–63,7) в группе ИТ соответственно. Однолетняя и двухлетняя ОВ составили 100% (95% ДИ 100–100) и 95,2% (95% ДИ 91,2–99,4) в группе ТТ и 94,3% (95% ДИ 90,2–98,5) и 88,5% (95% ДИ 83–94,3) в группе ИТ соответственно.

Ограничением оценки НЯ является ретроспективный характер работы и невозможность полного сбора данных НЯ в связи с низкой их регистрацией в медицинской документации, особенно клинически незначимых НЯ и НЯ первой и второй степени. Достоверно зарегистрированы НЯ у 29 пациентов ($n = 29$) в группе ТТ и у 19 пациентов ($n = 19$) в группе ИТ (табл. 2). Новой и/или непредвиденной токсичности не было зарегистрировано. НЯ, связанные с лечением и приведшие к прекращению терапии, произошли только у девяти пациентов ($n = 9$): у четырех ($n = 4$) в группе ТТ и пяти ($n = 5$) в группе ИТ. Причинами прекращения лечения в группе ТТ были лихорадка 3-й степени ($n = 2$), офтальмологическая токсичность 3-й степени ($n = 1$) и гепатотоксичность 3-й степени ($n = 1$). В группе ИТ причинами прекращения лечения были гипотиреоз 3-й степени ($n = 1$), иммуноопосредованный гепатит 3–4-й степени ($n = 3$), сыпь 3-й степени ($n = 1$).

Всего у 117 пациентов наступило прогрессирование: у 51 пациента ($n = 51$) в группе ТТ и у 66 пациентов ($n = 66$)

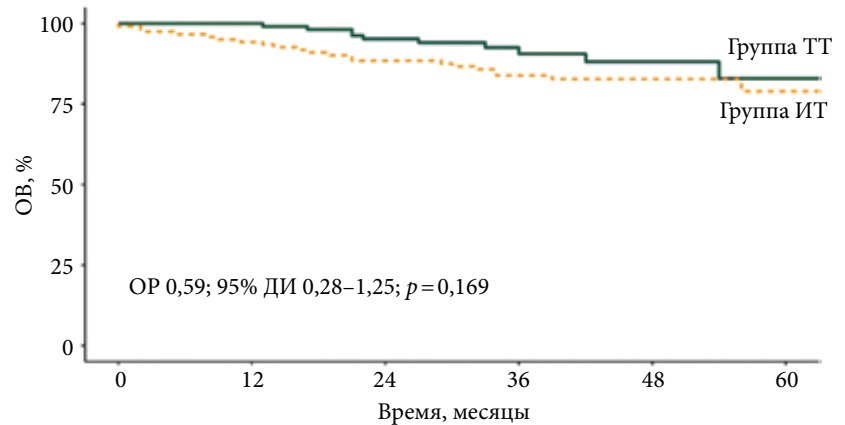


в группе ИТ. Среди пациентов, у которых прогрессирование произошло на фоне адъювантной терапии, среднее время до наступления прогрессирования составило 7,7 месяца в группе ТТ (десять пациентов, $n=10$) и 6,3 месяца в группе ИТ (41 пациент, $n=41$). Частота отдаленного метастазирования составила 68,6% в группе ТТ и 53% в группе ИТ; данные различия статистически незначимы ($p=0,08$). Более подробно характеристики представлены в табл. 3.

Дальнейшая терапия у пациентов была представлена различными методами и/или их комбинациями (табл. 4). Среди пациентов в группе ТТ хирургическое лечение получили 12 пациентов ($n=12$), из них у десяти пациентов ($n=10$) стадия на момент прогрессирования была M0, у двух пациентов ($n=2$) хирургическое вмешательство было выполнено по поводу отдаленных метастазов. Среди пациентов в группе ИТ хирургическое лечение получил 21 пациент ($n=21$), из них у 15 пациентов ($n=15$) стадия на момент прогрессирования была M0, у шести пациентов ($n=6$) хирургическое вмешательство было выполнено по поводу отдаленных метастазов. Лекарственную терапию получили 94,1% пациентов в группе ТТ и 84,8% в группе ИТ; большинству пациентов в группе ТТ после прогрессирования была назначена иммунотерапия (монотерапия анти-PD1 или комбинированная ИТ) – в 70,9% случаев, а в группе ИТ были назначены BRAF/MEK ингибиторы – в 67,9% случаев. Медиана ВВП составила девять месяцев (95% ДИ 6 – НД) в группе ТТ и 15 месяцев (95% ДИ 12–29) в группе ИТ (рис. 3), однако данные различия статистически незначимы (ОР 1,23; 95% ДИ 0,74–2,05; $p=0,414$).

Обсуждение

В данной работе не было продемонстрировано статистически значимого улучшения БРВ ни в одной из групп терапии, хотя численно показатели однолетней и двухлетней БРВ были выше в группе ТТ. Значения БРВ и различия между ними в целом сопоставимы с результатами других проспективных [5–7] и ретроспективных исследований, обсуждаемых здесь ранее [14, 18]. Отсутствие значимых различий между группами, в отличие от результатов некоторых других исследований, может быть связано с коротким периодом наблюдения и ограниченным числом пациентов в каждой группе [14]. Статистически значимых различий в ОВ между группами ТТ и ИТ также не было выявлено, что согласуется с результатами других исследований. Статистически значимые различия в ОВ не были продемонстрированы и в проспективных исследованиях с более длительным периодом наблюдения [9–10]. Однако подгрупповой анализ в исследовании COMBI-AD выявил значительное снижение риска смерти для пациентов именно с мутацией BRAF V600E (ОР 0,75; 95% ДИ 0,58–0,96), которая является самой часто встречаемой у пациентов с меланомой. Отсутствие различий в ОВ может быть объяснено достижениями современной терапии в лечении метастатической меланомы, особенно ИТ (включая комбинированную ИТ). Финальные результаты исследования Checkmate-067 [19] демонстрируют высокие показатели ОВ как в группе ниволумаба с ипилимумабом, так и в группе ниволумаба. Для пациентов с мутацией в гене BRAF медиана ОВ не была достигнута в группе ниволумаба с ипилимумабом (10-летняя ОВ: 52% (42–62)). Подавляющее большинство пациентов после прогрессирования (94,1% в группе ТТ и 84,8% в группе ИТ) получили современное



Примечание. БРВ – безрецидивная выживаемость; ИТ – иммунотерапия; ТТ – таргетная терапия; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал.

Рис. 2. Общая выживаемость в зависимости от варианта лекарственной терапии

Таблица 2. Нежелательные явления в зависимости от вида адъювантной терапии

	Таргетная терапия (n = 107)		Иммунотерапия анти-PD-1 (n = 122)	
	Любая степень	НЯ ≥ 3 степени	Любая степень	НЯ ≥ 3 степени
Любое НЯ	35 (32,7%)	4 (3,7%)	20 (16,4%)	5 (4,1%)
Лихорадка	24 (22,4%)	2 (1,9%)	0	0
Сыпь	5 (4,7%)	0	5 (4,1%)	1 (0,8%)
Гепатотоксичность	3 (2,8%)	1 (0,9%)	5 (4,1%)	3 (2,5%)
Диарея	0	0	1 (0,8%)	0
Офтальмологическая токсичность	3 (2,8%)	1 (0,9%)	0	0
Гипотиреоз	0	0	8 (6,6%)	1 (0,8%)
Отечный синдром	0	0	1 (0,8%)	0
НЯ, приведшие к прекращению терапии	4 (3,7%)	4 (3,7%)	5 (4,1%)	5 (4,1%)

Таблица 3. Время наступления и вариант прогрессирования у пациентов в зависимости от вида адъювантной терапии

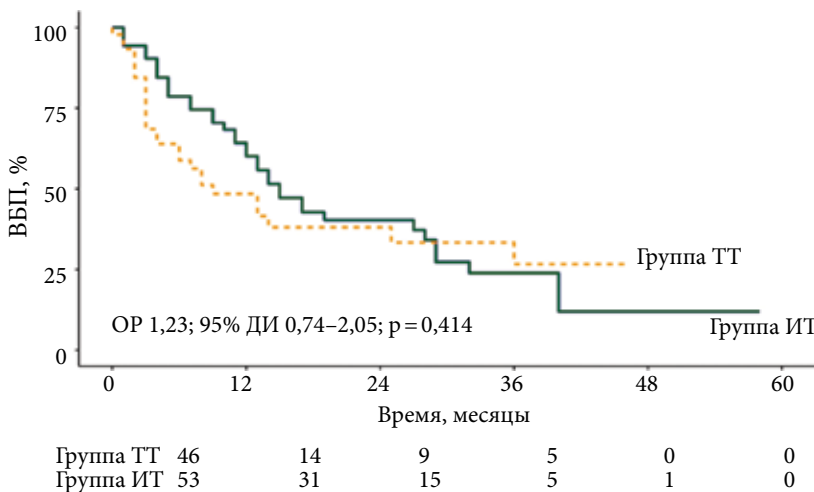
Всего случаев прогрессирования	Таргетная терапия (n = 51)	Иммунотерапия анти-PD-1 (n = 66)
Время наступления прогрессирования		
В процессе адъювантной терапии	10 (19,6%)	41 (62,1%)
После завершения адъювантной терапии	41 (80,4%)	25 (37,9%)
Стадия на момент прогрессирования		
M0	15 (29,4%)	21 (31,8%)
M1a	5 (9,8%)	12 (18,1%)
M1b	7 (13,7%)	7 (10,6%)
M1c	13 (25,5%)	10 (15,2%)
M1d	10 (19,6%)	6 (9,1%)
Нет данных	1 (2,0%)	10* (15,2%)

*из десяти пациентов у семи отсутствуют данные по стадии на момент прогрессирования в связи со смертью по причинам, не связанным с прогрессированием меланомы.



Таблица 4. Последующая терапия у пациентов в зависимости от вида адъювантной терапии

Всего случаев прогрессирования	Таргетная терапия (n = 51)	Иммунотерапия анти-PD-1 (n = 66)
Последующая терапия (первое назначение)		
Хирургическое лечение	12 (23,5%)	21 (31,8%)
Лучевая терапия	6 (11,8%)	7 (10,6%)
Лекарственная терапия	48 (94,1%)	56 (84,8%)
Вариант лекарственной терапии (первое назначение)	N = 48	N = 56
Иммунотерапия анти-PD-1	21 (43,8%)	11 (19,6%)
Таргетная терапия BRAF/MEK ингибиторами	13 (27,1%)	38 (67,9%)
Комбинированная иммунотерапия анти-CTLA-4/анти-PD-1	13 (27,1%)	3 (5,4%)
Химиотерапия	0	1 (1,8%)
Другое	1 (2,1%)	3 (5,4%)



Примечание. БРВ – безрецидивная выживаемость; ИТ – иммунотерапия; ТТ – таргетная терапия; ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал.

Рис. 3. Выживаемость без прогрессирования в зависимости от вида лечения

Литература

1. Swetter S.M., Johnson D., Albertini M.R., et al. NCCN Guidelines® Insights: Melanoma: Cutaneous, Version 2.2024. J. Natl. Compr. Canc. Netw. 2024; 22 (5): 290–298.
2. Michielin O., van Akkooi A.C.J., Ascierto P.A., et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Cutaneous Melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for Diagnosis, Treatment and Follow-Up. Ann. Oncol. 2019; 30 (12): 1884–1901.
3. Меланома кожи и слизистых оболочек. Клинические рекомендации, одобренные Научно-практическим советом Минздрава РФ. Год утверждения: 2023.
4. Строяковский Д. Л., Абдулова Н. Х., Демидов Л. В. и соавт. Меланома кожи. Практические рекомендации RUSSCO, часть 1.2. Злокачественные опухоли. 2024; 14(3s2): 300–329.
5. Eggermont A.M.M., Blank C.U., Mandala M., et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. N. Engl. J. Med. 2018; 378 (19): 1789–1801.
6. Weber J., Mandala M., Del Vecchio M., et al. CheckMate 238 Collaborators. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma. N. Engl. J. Med. 2017; 377 (19): 1824–1835.
7. Long G.V., Hauschild A., Santinami M., et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma. N. Engl. J. Med. 2017; 377 (19): 1813–1823.
8. Long G.V., Hauschild A., Santinami M., et al. Final results for adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III melanoma. N. Engl. J. Med. 2024; 391 (18): 1709–1720.

лечение в последующем, что могло повлиять на ОВ в целом в данной работе.

Частота отдаленного метастазирования была выше в группе ТТ, хотя данные различия не оказались статистически значимыми. Практически все пациенты после прогрессирования получили лекарственную терапию, причем в большинстве случаев происходила смена терапии. Пациентам в группе адъювантной ТТ после прогрессирования чаще назначалась ИТ, а в группе адъювантной ИТ, напротив, назначались различные комбинации BRAF/MEK ингибиторов, первичная резистентность среди которых, как известно, встречается намного реже в сравнении с иммунотерапией. Вероятно, это объясняет нумерически более высокую медиану ВБП для пациентов, получавших иммунотерапию в адъювантном режиме, хотя различия в ВБП между группами ТТ и ИТ оказались статистически незначимы. Наши результаты подтверждают снижение риска рецидива у пациентов с меланомой высокого риска с мутацией в гене BRAF, получающих адъювантную терапию. Данные по ОВ требуют дальнейшей оценки при более длительном периоде наблюдения. Полученные результаты анализа следует интерпретировать с осторожностью, учитывая ретроспективный и наблюдательный характер этого исследования, а также небольшое число пациентов в подгруппах.

Заключение

При медиане наблюдения 38,5 месяца не было выявлено значимых различий между адъювантной ТТ и ИТ. В случае прогрессирования пациентов при дальнейшей лекарственной терапии не было выявлено различий в зависимости от предшествующего адъювантного лечения, хотя в группе ТТ нумерически отмечается более высокая частота отдаленного метастазирования. Тем не менее в группе ИТ прогрессирование заболевания происходило чаще и раньше в течение первых двух лет по сравнению с группой ТТ. Возможно, ТТ более эффективно предотвращает ранние рецидивы. Полученные данные следует интерпретировать с осторожностью, учитывая отсутствие рандомизации, ретроспективный дизайн и одноцентровый характер исследования. Требуется более длительный период наблюдения для оценки различий в БРВ и ОВ. 🌟



9. Ascierto P. A., Del Vecchio M., Merelli B., et al. 1089P adjuvant nivolumab (NIVO) vs ipilimumab (IPI) in resected stage III/IV melanoma: 7-y results from CheckMate 238. *Ann. Oncol.* 2023; 34: S656.
10. Eggermont A.M., Kicinski M., Blank C.U., et al. Seven-year analysis of adjuvant pembrolizumab versus placebo in stage III melanoma in the EORTC1325 / KEYNOTE-054 Trial. *Eur. J. Cancer.* 2024; 211: 114327.
11. Livingstone E., Forschner A., Hassel J.C., et al. Multicenter real-world data of adjuvant treatment and disease outcome of patients with melanoma with high-risk of recurrence. *J. Clin. Oncol.* 2022; 40 (16 suppl): 9570–9570.
12. De Falco V., Suarato G., Napolitano R., et al. Real-world clinical outcome and safety of adjuvant therapy in stage III melanoma patients: data from two academic Italian institutions. *Int. J. Cancer.* 2023; 153 (1): 133–140.
13. Zhong J., Sun W., Hu T., et al. Comparative analysis of adjuvant therapy for stage III BRAF-mut melanoma: a real-world retrospective study from single center in China. *Cancer Med.* 2023; 12 (10): 11475–11482.
14. Bai X., Shaheen A., Grieco C., et al. Dabrafenib plus trametinib versus anti-PD-1 monotherapy as adjuvant therapy in BRAF V600-mutant Stage III melanoma after definitive surgery: a multicenter, retrospective cohort study. *EclinicalMedicine.* 2023; 65: 102290.
15. Dima D., Lopetegui-Lia N., Ogbue O., et al. Real-world outcomes of patients with resected stage III melanoma treated with adjuvant therapies. *Cancer Med.* 2024; 13 (12): e7257.
16. Lodde G.C., Hassel J., Wulfken L.M., et al. Adjuvant treatment and outcome of stage III melanoma patients: results of a multicenter real-world German dermatologic cooperative oncology group (DeCOG) study. *Eur. J. Cancer.* 2023; 191: 112957.
17. Schumann K., Mauch C., Klespe K.-C., et al. Real-world outcomes using PD-1 antibodies and BRAF + MEK inhibitors for adjuvant melanoma treatment from 39 skin cancer centers in Germany, Austria and Switzerland. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2023; 37 (5): 894–906.
18. Amaral T., Nanz L., Serna Higuera L.M., et al. A comparison of real-world data on adjuvant treatment in patients with stage III BRAF V600 mutated melanoma – results of systematic literature research. *Eur. J. Cancer.* Volume 215: 115160.
19. Wolchok J. D., Chiarion-Sileni V., Rutkowski P., et al. CheckMate 067 investigators. Final, 10-year outcomes with nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2024.

Adjuvant Therapy and Outcomes in Patients with Stage III BRAF-Mutated Cutaneous Melanoma: Real-World Data

A.Ye. Akhmetianova¹, K.V. Orlova, PhD¹, V.V. Nazarova, PhD¹, K.A. Baryshnikov, PhD¹, I.V. Samoylenko, PhD¹, Z.R. Magomedova¹, K.Yu. Ivanilov¹, N.K. Astapov², S.A. Yargunin, PhD², N.N. Petenko, PhD¹, G.Yu. Kharkevich, PhD¹, L.V. Demidov, PhD¹.

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

² Clinical Oncology Dispensary № 1, Krasnodar

Contact person: Angelina Ye. Akhmetianova, a.e.akhmetianova@gmail.com

Adjuvant therapy for BRAF-mutated stage III melanoma patients includes targeted therapy (dabrafenib + trametinib) and anti-PD-1 immunotherapy (pembrolizumab or nivolumab). Direct comparative studies are lacking, and data are limited to retrospective analyses. The aim of our study was to compare the efficacy of these regimens in a Russian patient population in real-world clinical practice among patients with BRAF mutations.

Material and methods. A single-center retrospective study was conducted. We included patients with stage III melanoma with a BRAF mutation who received adjuvant therapy between January 2019 and December 2022. All included patients were treated or consulted at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Russian Ministry of Health. The primary endpoint was relapse-free survival (RFS), and secondary endpoints included overall survival (OS), progression-free survival (PFS) for patients who experienced progression, the rate of distant metastasis and toxicity.

Results. The study included 246 patients: 107 received targeted therapy (TT), 122 received immunotherapy (IT), and 17 were under observation (this group was not analyzed). The median follow-up was 38.5 months. The median RFS was 44 months in the TT group and 39 months in the IT group (HR 0.79, 95% CI 0.55–1.15, $p=0.22$). The one- and two-year RFS rates were 88.8% (95% CI 83–95) and 63.1% (95% CI 54.5–73) in the TT group and 61.5% (95% CI 53.4–70.7) and 54.1% (95% CI 45.9–63.7) in the IT group respectively. The median OS was not reached in either group (HR 0.59, 95% CI 0.28–1.25, $p=0.169$). The one- and two-year OS rates were 100% (95% CI 100–100) and 95.2% (95% CI 91.2–99.4) in the TT group and 94.3% (95% CI 90.2–98.5) and 88.5% (95% CI 83–94.3) in the IT group respectively.

No new or unexpected toxicity was reported in either treatment group. Progression occurred in 117 patients: 51 in the TT group (10 during adjuvant therapy and 41 after its completion) and 66 in the IT group (41 during adjuvant therapy and 25 after its completion). The rate of distant metastasis was higher in the TT group (68.6 vs 53%, $p=0.08$). After progression, patients more frequently received alternative therapies. The median PFS was 9 months in the TT group and 15 months in the IT group (HR 1.23, 95% CI 0.74–2.05, $p=0.414$).

Conclusions. Targeted therapy demonstrated a numerical advantage in RFS and OS compared to immunotherapy, although these differences were not statistically significant. Targeted therapy may be more effective in preventing early relapses. The absence of statistically significant differences needs longer follow-up to assess long-term outcomes. The retrospective nature of the study and the lack of randomization limit the reliability of the conclusions.

Keywords: melanoma, BRAF, adjuvant therapy, targeted therapy, immunotherapy, anti-PD-1