

Неoadъювантная иммунотерапия при резектабельной меланоме кожи III стадии – новый стандарт лечения

А.Н. Юрченков¹, Д.Л. Строяковский, к.м.н.¹, К.В. Орлова, к.м.н.²

Адрес для переписки: Александр Николаевич Юрченков, dr.yurchenkov@gmail.com

Для цитирования: Юрченков А.Н., Строяковский Д.Л., Орлова К.В. Неoadъювантная иммунотерапия при резектабельной меланоме кожи III стадии – новый стандарт лечения. Эффективная фармакотерапия. 2025; 21 (15): 50–54.

DOI 10.33978/2307-3586-2025-21-15-50-54

Современная противоопухолевая лекарственная терапия значительно улучшила результаты лечения пациентов с метастатической и/или неоперабельной меланомой. Успех в терапии метастатической меланомы привел к научному интересу изучения эффективности и безопасности этих вариантов лекарственной терапии при более ранних стадиях заболевания. Рандомизированные клинические исследования привели к одобрению адъювантной иммунотерапии анти-PD-1 и таргетной терапии для резектабельной меланомы III стадии. В дальнейшем современные варианты лекарственной терапии были изучены и в качестве неoadъювантной терапии. Многообещающие ранние результаты исследований привели к рандомизированным исследованиям, результаты которых легли в основу изменений действующих клинических рекомендаций для пациентов с резектабельной меланомой III стадии или ее эквивалентом и будут рассмотрены в этой статье.

Ключевые слова: неoadъювантная терапия, меланома, резектабельная меланома III стадии, пембролизумаб, ипилимумаб + ниволумаб

Введение

За последние годы стандартом лечения меланомы III стадии стало проведение комбинированного лечения: хирургия с последующим проведением адъювантной лекарственной терапии, что нашло свое отражение в действующих клинических рекомендациях [1, 2].

Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа ниволумаб и пембролизумаб (anti-PD-1) продемонстрировали увеличение пятилетней безрецидивной выживаемости (БРВ) в рандомизированных клинических исследованиях III фазы: по сравнению с препаратом ипилимумаб (anti-CTLA-4) в исследовании CheckMate-238 (50% для ниволумаба и 39% для ипилимумаба, отношение рисков (ОР) = 0,72; 95%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,60–0,86) [3] или в сравнении с плацебо в исследовании KEYNOTE-054 (55% для пембролизумаба и 38% для плацебо, ОР = 0,61; 95% ДИ 0,51–0,72) [4]. В исследовании COMBI-AD у пациентов с мутацией в гене *BRAF* терапия ингибитором *BRAF* (iBRAF)

дабрафенибом в сочетании с ингибитором MEK (iMEK) траметинибом показала преимущество по сравнению с плацебо (пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 52% для комбинированной таргетной терапии дабрафенибом и траметинибом и 36% для плацебо, ОР = 0,51; 95% ДИ 0,42–0,61) [5]. Вопрос влияния адъювантной терапии на общую выживаемость (ОВ) пациентов остается открытым. Наибольший срок оценки долгосрочных результатов адъювантной терапии опубликован для двух исследований: COMBI-AD и KEYNOTE-054 [6, 7]. В исследовании COMBI-AD общая выживаемость через восемь лет в группе дабрафениба и траметиниба для всех пациентов составила 71% и 65% в группе плацебо (ОР = 0,80; 95% ДИ 0,62–1,01; $p = 0,06$). Хотя данные статистически не достоверны, но есть явный тренд на увеличение ОВ. Отдельно в подгруппе пациентов с подтипом мутации *BRAF* V600E заметно более значимое влияние на ОВ (ОР = 0,75; 95% ДИ 0,58–0,96). В то время как в исследовании KEYNOTE-054 с пембролизумабом,



где в случае прогрессирования заболевания было предусмотрено прекращение из группы плацебо на лечение пембролизумабом, данные по ОВ до сих пор не представлены при семилетнем периоде наблюдения. Как описывают сами исследователи, по причине все еще недостаточного количества событий для оценки ОВ. Таким образом, ни один из вышеперечисленных вариантов адъювантной терапии, несмотря на увеличение безрецидивной выживаемости и длительный период наблюдения, не продемонстрировал существенного улучшения ОВ. Учитывая отсутствие убедительных данных об увеличении ОВ, а также большой пул пациентов, у которых к пяти годам наблюдения развивается прогрессирование заболевания после завершения адъювантной терапии (48% пациентов в группе комбинированной таргетной терапии дабрафенибом и траметинибом, 50% в группе ниволумаба и 45% в группе пембролизумаба), существующие подходы к лечению пациентов с резектабельной меланомой III стадии или ее эквивалентом нуждались в улучшении результатов.

И следующим направлением исследований у данной категории пациентов стала смена парадигмы лечения в сторону неoadъювантного или периоперационного режима.

Цель настоящего обзора – представить результаты исследований, посвященных неoadъювантной или периоперационной терапии у пациентов с резектабельной меланомой III стадии или ее эквивалентом.

Таргетная терапия

Исследование II фазы NeoCombi по применению таргетной терапии дабрафенибом и траметинибом в неoadъювантном режиме у пациентов с мутацией в гене *BRAF* V600E/K показало высокие результаты достижения патоморфологического ответа, включая полные патоморфологические ответы (пПМО/рCR), но в дальнейшем, при пятилетнем периоде наблюдения, не было отмечено увеличения безрецидивной выживаемости ни в одной из подгрупп, включая пациентов с рCR. Полученные результаты были аналогичны показателям, достигнутому при использовании лишь адъювантной таргетной терапии после хирургического лечения [8].

Иммунотерапия

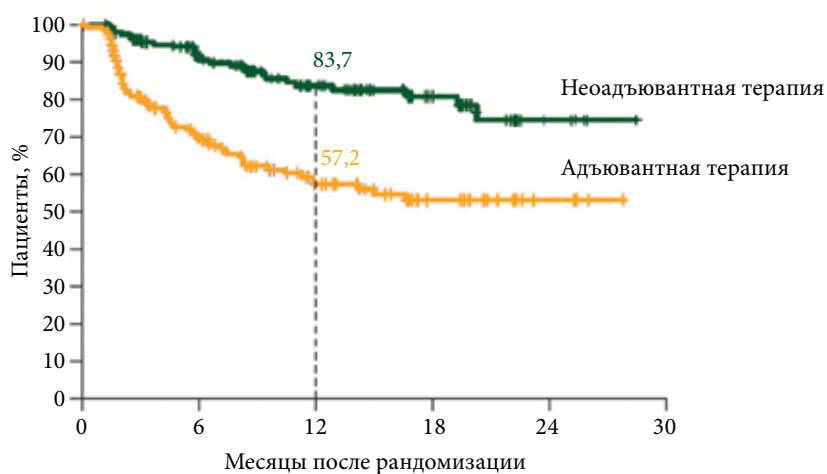
Следующей областью исследовательского интереса стало изучение ингибиторов контрольных точек иммунного ответа (ИКТИ) в неoadъювантном и периоперационном режиме.

Обоснование неoadъювантной иммунотерапии проистекает из концепции, согласно которой применение иммунотерапии при наличии первичной опухоли или метастатического поражения регионарных лимфоузлов приведет к более мощному противоопухолевому иммунному ответу по сравнению с адъювантной терапией ввиду большего количества опухолевых антигенов. Следующий немаловажный фактор в сторону выбора неoadъювантной терапии –

возможность как клинической оценки эффективности лечения, так и оценки патоморфологического ответа на терапию после проведения хирургического лечения. Клиническая оценка после завершения неoadъювантной терапии включает в себя инструментальные методы обследования (компьютерная томография (КТ) или позитронно-эмиссионная и компьютерная томография (ПЭТ/КТ)), основной целью которых является исключение реализации отдаленного метастазирования. В случае системного прогрессирования на фоне неoadъювантной терапии выполнение лимфодиссекции не оправдано.

Для оценки патоморфологического ответа важную роль играет команда патоморфологов, которая, опираясь на рекомендации международного консорциума по неoadъювантной терапии меланомы (INMC), проводит стандартизованную количественную оценку жизнеспособной опухолевой ткани для формирования заключения о степени патоморфологического ответа. И градация ответов морфологов на сегодняшний день выглядит следующим образом: полный ответ (рCR) – отсутствие остаточной инвазивной опухоли после оценки полностью удаленного образца; почти полный ответ (nearpCR) – $> 0\%$, но $\leq 10\%$ жизнеспособной опухоли; частичный ответ (pPR) – $> 10\%$ до $\leq 50\%$ жизнеспособной опухоли; отсутствие патоморфологического ответа (pNR) – $> 50\%$ остаточной жизнеспособной опухоли. Также пациенты с полным ответом (рCR) и почти полным ответом (nearpCR) были объединены в одну группу – большой морфологический ответ (MPR). Эти пациенты имеют наилучшие результаты выживаемости. Нам здесь важно понимание, что в зависимости от патоморфологического ответа будет строиться вся дальнейшая тактика лечения. При достижении MPR появляются возможности, с одной стороны, потенциально снизить интенсивность дальнейшего лечения – в виде уменьшения адъювантной терапии и уменьшения объема оперативного вмешательства; с другой стороны, при отсутствии патоморфологического ответа изменить адъювантный этап лечения, например, у пациентов с наличием мутации в гене *BRAF*.

Рассмотрим неoadъювантный/периоперационный режим лечения anti-PD-1 препаратом – пембролизумабом. Исследование SWOG S1801 было рандомизированным исследованием II фазы, в котором сравнивали адъювантный и неoadъювантный режимы пембролизумаба среди пациентов с меланомой клинической III стадии или олигометастатической резектабельной меланомой IV стадии. Пациентам, получавшим адъювантную терапию, сначала было выполнено оперативное лечение, а затем проведено 18 введений пембролизумаба в дозе 200 мг каждые три недели, в то время как пациенты на неoadъювантной терапии получили три дозы предоперационного пембролизумаба с последующей операцией и 15 курсов адъювантной терапии пембролизумабом. Через два года бессобытийная выживаемость составила 72% (95% ДИ 64–80; $p = 0,004$) в группе нео-

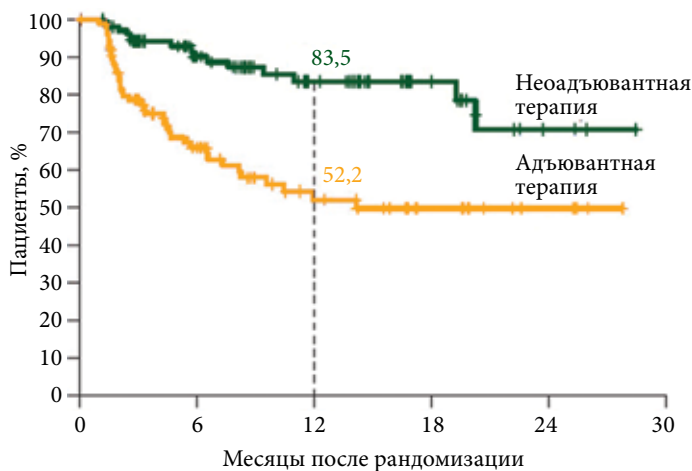


Число событий/число пациентов
Неоадъювантная терапия 28/212
Адъювантная терапия 72/211

Скорректированная разница в ожидаемой продолжительности жизни 8,0 мес. (99,9% ДИ 4,94–11,05); $p < 0,001$

Отношение риска прогрессирования, рецидива или смерти 0,32 (99,9% ДИ 0,15–0,66)

Рис. 1. Разница в ожидаемой продолжительности жизни



Число пациентов в группе риска (цензурированные)	Неоадъювантная	Адъювантная
112 (0)	63 (40)	38 (61)
112 (0)	48 (32)	25 (47)
112 (0)	18 (81)	11 (60)
112 (0)	3 (94)	4 (67)

Число событий/всего пациентов
Неоадъювантная терапия 15/112
Адъювантная терапия 41/112

Нескорректированное отношение риска прогрессирования, рецидива, смерти 0,29 (99,9% ДИ 0,11–0,79)

Рис. 2. Бессобытийная выживаемость у пациентов с мутацией в гене BRAF V600E/K

адъювантной терапии и 49% (95% ДИ 41–59; $p = 0,004$) в группе адъювантной терапии пембролизумабом. Переносимость неоадъювантной иммунотерапии пембролизумабом по сравнению с адъювантной терапией была сопоставима: частота нежелательных явлений (НЯ) 3-й степени и выше составила 12% и 14% соответственно.

На основании данного исследования периоперационный режим иммунотерапии пембролизумабом (три введения до операции и 15 введений после) изменил парадигму лечения меланомы III стадии и был внесен в клинические рекомендации [1-2], несмотря на вышедшую в дальнейшем публикацию Olivier T., Prasad V. о необходимости подтверждения этих результатов в исследовании III фазы ввиду особенностей дизайна и дисбаланса во времени до оценки эффективности и лечения, что могло повлиять на число цензурирований и полученный результат [9].

Однако спустя год, в июне 2024 г., на конгрессе ASCO были доложены результаты исследования III фазы NADINA [10]. В данном исследовании пациенты получали либо два курса неоадъювантной терапии ипилимумабом (в фиксированной дозе 80 мг) в комбинации с ниволумабом (в дозе 240 мг) каждые три недели с последующей лимфодиссекцией, либо хирургическое лечение на старте с последующим проведением адъювантной терапии. Особенностью этого исследования явилась возможность выбора последующей терапии в зависимости от патоморфологического ответа. При достижении полного патоморфологического ответа (отсутствии жизнеспособных опухолевых клеток) и почти полного патоморфологического ответа ($< 10\%$ жизнеспособных опухолевых клеток) терапия завершалась, и пациенты переводились под динамическое наблюдение. При отсутствии патоморфологического ответа опухоли или достижении частичного ответа ($> 10\%$ жизнеспособных клеток) пациенты, при наличии мутации в гене BRAF V600E/K, получали либо адъювантную терапию дабрафенибом (в дозе 150 мг два раза в день) в комбинации с траметинибом (в дозе 2 мг один раз в день) в течение 46 недель, либо дополнительно 11 циклов (46 недель) адъювантной терапии ниволумабом (в дозе 480 мг) каждые четыре недели.

Бессобытийная выживаемость (БСВ) через 12 месяцев была значительно выше в группе неоадъювантной терапии по сравнению с группой адъювантной терапии и составила 83,7% (99,9% ДИ 73,8–94,8) и 57,2% (99,9% ДИ 45,1–72,7) соответственно. Различия в ожидаемой продолжительности жизни составило восемь месяцев (99,9% ДИ 4,94–11,05; $p < 0,001$; OR = 0,32 и 99,0% ДИ 0,15–0,66) (рис. 1). В группе неоадъювантной терапии у 59% пациентов был достигнут MPR, у 8% – частичный ответ, у 26,4% не было зарегистрировано патоморфологического ответа и у 2,4% – прогрессирование. У 4,2% хирургическое лечение не было проведено. Ожидаемая ВБР в 12 месяцев составила 95,1% в группе паци-

ентов с MPR. Для сравнения: в группе пациентов с частичным ответом ВБР составила 76,1% и без патоморфологического ответа – 57%.

Преимущества неоадьювантной иммунотерапии были отмечены как у пациентов с наличием мутации в гене *BRAF* (рис. 2), так и у пациентов без мутации в гене *BRAF* (рис. 3).

Как было показано выше, патоморфологический ответ при проведении неоадьювантной терапии оказался ключевым прогностическим фактором. MPR был достигнут у 59% пациентов (47,2% – pCR и 11,8% – pnearCR). ВРВ через 12 месяцев составила 95,1% (99,9% ДИ 87,4–99,9) среди пациентов, у которых был достигнут MPR, 76,1% (99,9% ДИ 44,4–99,9) у пациентов с pPR и 57,0% (99,9% ДИ 33,3–97,6) у пациентов с pNR (рис. 4).

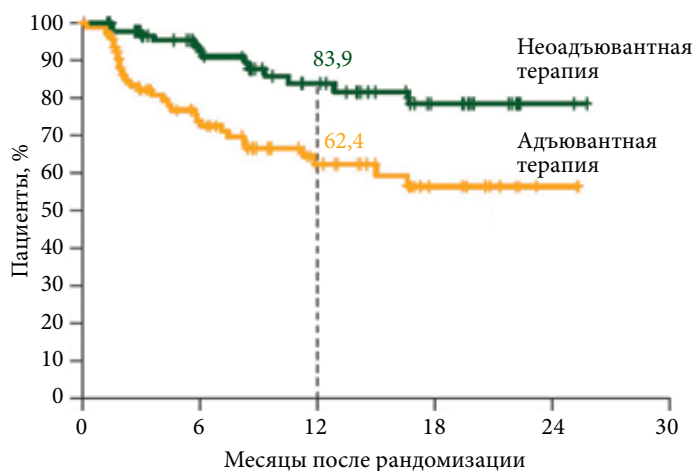
Известно, что переносимость комбинированной иммунотерапии характеризуется более высокой частотой развития нежелательных явлений (НЯ). Так, в исследовании NADINA у 29,7% были зарегистрированы НЯ 3-й степени и более в группе неоадьювантной иммунотерапии и 14,7% в группе адьювантной терапии; у одного пациента наступил летальный исход в группе адьювантной терапии (пневмонит). Частота НЯ, связанных с хирургическим лечением, была сопоставима между группами – 14,6% и 14,4% соответственно.

Таким образом, всего два цикла комбинированной неоадьювантной иммунотерапии ипилимумабом с ниволумабом с последующим проведением оперативного лечения и адьювантной терапией, основанной на патоморфологическом ответе, привели к более длительной бессобытийной выживаемости и возможности выхода на плато в связи с механизмом действия ИКТИ (ингибиторов контрольных точек иммунного ответа), что требует дальнейшего подтверждения при более длительном периоде наблюдения.

Это исследование позволяет нам индивидуализировать подход к лечению пациентов из группы высокого риска с резектабельной меланомой кожи III стадии (или метастатического поражения регионарных лимфоузлов без выявленного первичного очага) или ее эквивалентом. В случае отсутствия MPR и наличия мутации в гене *BRAF*, у нас сохраняется опция адьювантной таргетной терапии iBRAF (дабрафениб) + iMEK (траметиниб), что повышает шансы на излечение пациентов. Данные этого клинического исследования III фазы послужили основой для включения режима неоадьювантной комбинированной иммунотерапии в существующие практические рекомендации RUSSCO.

Заключение

Неоадьювантная/периперационная иммунотерапия является новым стандартом лечения для резектабельной меланомы III стадии, который улучшает бессобытийную выживаемость по сравнению с адьювантным режимом лечения и дает надежду на улучшение отдаленных результатов

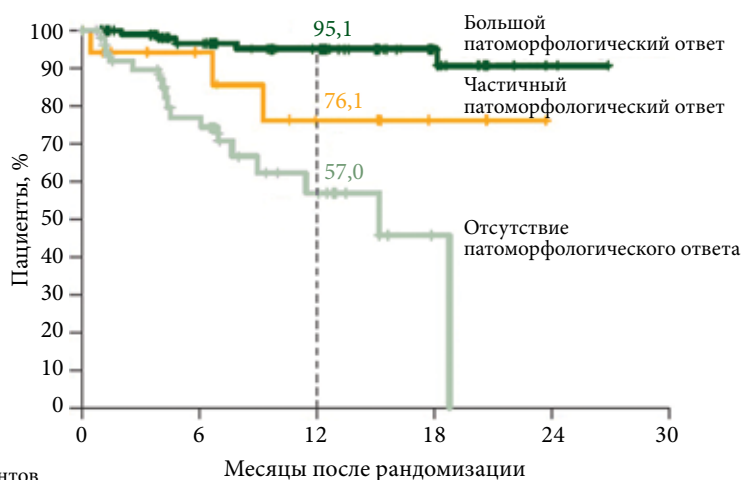


Число пациентов в группе риска (цензурированные)
Неоадьювантная 100 (0) 63 (31) 39 (50) 16 (71) 2 (85)
Адьювантная 99 (0) 52 (25) 28 (42) 12 (56) 2 (66)

Число событий/всего пациентов
Неоадьювантная терапия 13/100
Адьювантная терапия 31/99

Нескорректированное отношение риска прогрессирования, рецидива, смерти 0,35 (99,9% ДИ 0,12–1,03)

Рис. 3. Бессобытийная выживаемость у пациентов без мутации в гене *BRAF*



Число пациентов в группе риска (цензурированные)
Большой патоморфологический ответ 125 (0) 76 (46) 55 (66) 22 (99) 2 (118)
Частичный патоморфологический ответ 17 (0) 11 (5) 5 (9) 2 (12)

Отсутствие патоморфологического ответа 56 (0) 29 (17) 11 (30) 1 (39)

Число событий/всего пациентов
Большой патоморфологический ответ 5/125
Частичный патоморфологический ответ 3/17
Отсутствие патоморфологического ответа 17/56

Рис. 4. Безрецидивная выживаемость в зависимости от патоморфологического ответа в группе неоадьювантной терапии

лечения и ОВ. Неоадъювантный подход позволяет сократить объем лечения при достижении MPR, а также позволяет индивидуализировать терапию в адъювантном режиме при отсутствии патоморфологического ответа.

Выбор между монотерапией анти-PD-1 и комбинированной иммунотерапией на сегодняшний день сложен. Комбинированная иммунотерапия приводит к более высоким показателям патоморфологического ответа, но увеличивает риск развития серьезных НЯ. Возможно, пациентам в молодом работоспособном возрасте с короткими интервалами между прогрессированием от первичной меланомы до регионарного метастазирования, с более значимым поражением регионарных лимфа-

тических узлов комбинированная иммунотерапия будет давать больший шанс на достижение ответа и улучшение результатов лечения. В то время как монотерапия анти-PD-1 может быть подходящей опцией для большинства пациентов.

Несмотря на преимущества неоадъювантного подхода (раннее воздействие на опухоль, возможность индивидуализации в зависимости от ответа и др.), требуются дополнительные исследования по поиску биомаркеров и более четкому отбору пациентов для существующих режимов лечения (монотерапия анти-PD-1 или комбинированная иммунотерапия анти-PD-1 + анти-CTLA-4) с целью более значимого улучшения исходов лечения у этой категории пациентов высокого риска. ☹️

Литература

1. 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.
2. Клинические рекомендации, одобренные научно-практическим советом Минздрава России. https://cr.minzdrav.gov.ru/preview-cr/546_3.
3. Larkin J., Del Vecchio M., Mandalá M., et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III/IV melanoma: 5-year efficacy and biomarker results from CheckMate 238. Clin. Cancer Res. 2023; 29 (17): 3352–3361.
4. Eggermont A.M.M., Kicinski M., Blank C.U., et al. Five-year analysis of adjuvant pembrolizumab or placebo in stage III melanoma. NEJM Evid. 2022; 1 (11): EVIDoa2200214.
5. Robert C., Grob J.J., Stryakovsky D., et al. Five-year outcomes with dabrafenib plus trametinib in metastatic melanoma. N. Engl. J. Med. 2019; 381 (7): 626–636.
6. 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.
7. 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.
8. Menzies A.M., Lo S.N., Saw R.P.M., et al. Five-year analysis of neoadjuvant dabrafenib and trametinib for stage III melanoma. Ann. Oncol. 2024; 35 (8): 739–746.
9. Olivier T., Prasad V. Neoadjuvant followed by adjuvant pembrolizumab in melanoma: time biases in the data analysis of the SWOG S1801 trial. Transl. Oncol. 2024; 45: 101959.
10. Blank C.U., Lucas M.W., Scolyer R.A., et al. Neoadjuvant nivolumab and ipilimumab in resectable stage III melanoma. N. Engl. J. Med. 2024; 391 (18): 1696–1708.

Neoadjuvant Immunotherapy for Resectable Stage III Skin Melanoma – a New Standard of Treatment

A.N. Yurchenkov¹, D.L. Stroyakovsky, PhD¹, K.V. Orlova, PhD²

¹ Moscow City Oncology Hospital No 62

² N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow

Contact person: Alexander N. Yurchenkov, dr.yurchenkov@gmail.com

Modern antitumor drug therapy has significantly improved the treatment outcomes of patients with metastatic and/or inoperable melanoma. The success in metastatic melanoma has led to scientific interest in studying the efficacy and safety of these drug therapy options in the earlier stages of the disease. Randomized clinical trials have led to the approval of adjuvant anti-PD1 immunotherapy and targeted therapy for stage III resectable melanoma. Later, modern drug therapy options were also studied as neoadjuvant therapy. Promising early research results led to randomized trials, the results of which formed the basis for changes in current clinical guidelines for patients with resectable stage III melanoma or its equivalent and will be discussed in this article.

Keywords: neoadjuvant therapy, melanoma, resectable stage III melanoma, pembrolizumab, ipilimumab + nivolumab