

Адъювантная терапия после удаления меланомы кожи данные реальной клинической практики  
Image



## Адъювантная терапия после удаления меланомы кожи: данные реальной клинической практики

Image



### Почему нам интересны данные реальной клинической практики?

Опыт пострегистрационного применения лекарственных препаратов показывает, что не всегда данные реальной клинической практики (РКП) совпадают с показателями эффективности и безопасности, полученными при проведении регистрационных рандомизированных клинических исследований (РКИ)<sup>1, 2, 3</sup>. Результаты применения препарата в реальных условиях представляют большой интерес для практикующих

врачей. Чем это обусловлено?

- **Популяция пациентов в реальных условиях шире, чем когорта пациентов, отобранных для участия в РКИ.** Критерии отбора пациентов для РКИ обычно очень жесткие. После регистрации лекарственный препарат получают пациенты, которые могут отличаться по возрасту, спектру сопутствующих заболеваний, общему состоянию и другим характеристикам от пациентов, которые участвовали в РКИ. Как следствие, показатели эффективности применения препарата в такой расширенной популяции могут отличаться от соответствующих показателей при проведении РКИ. При этом данные РКП являются более репрезентативными для реальной популяции пациентов, чем результаты РКИ<sup>1, 2, 3</sup>.
- **В условиях РКП могут быть выявлены редкие или отсроченные нежелательные явления (НЯ).** РКИ часто проводят с участием небольшой (по сравнению с масштабами реального применения) когорты пациентов в условиях ограниченного времени наблюдения. В связи с этим РКИ не всегда дают возможность выявить редкие или отсроченные НЯ, которые могут быть обнаружены при применении лекарственного препарата в условиях РКП<sup>1</sup>.
- **В условиях РКП можно оценить эффективность и безопасность схем лечения, не изученных напрямую при проведении РКИ,** например, последовательного применения нескольких вариантов терапии.
- При проведении адъювантной терапии у пациентов с меланомой кожи в условиях РКП можно получить **более точную информацию об эффективности терапии при разных подстадиях меланомы.** Особенно это актуально в связи с изменением подхода к стадированию меланомы в 2017 году, когда РКИ адъювантной терапии у пациентов с меланомой кожи уже были начаты.

В последние годы были опубликованы результаты нескольких крупных исследований РКП, направленных на оценку эффективности адъювантной таргетной терапии комбинацией дабрафениб + траметиниб (комбоТТ) и иммуноонкологической терапии анти-PD-1 препаратами (моноИТ) у пациентов после удаления меланомы кожи.

**Обсудим результаты этих исследований и ответим на два вопроса:**

- Как соотносятся данные РКИ и РКП?
- Сохраняется ли преимущество комбоТТ перед моноИТ в реальных условиях?

## **Исследование РКП J. Placzke и соавт. (Польша, 2023)**

В 2023 году польскими исследователями был выполнен анализ эффективности и безопасности адъювантной терапии у 248 пациентов с III—IV стадиями меланомы кожи согласно AJCC 8 в условиях РКП. Из них 147 пациентов получали адъювантную терапию анти-PD-1 препаратами (моноИТ: 56% ниволумаб, 44% пембролизумаб), 101 пациент — адъювантную комбинированную таргетную терапию (комбоТТ: дабрафениб + траметиниб)<sup>1</sup>. Пациенты, получавшие адъювантную терапию в реальных условиях, по ряду характеристик отличались от пациентов, отобранных по жестким критериям для участия в РКИ ниволумаба, пембролизумаба и комбинации дабрафениб + траметиниб (табл. 1).

Таблица 1. Различия в характеристиках пациентов в исследовании РКП J. Placzke и соавт. (Польша, 2023)<sup>1</sup> и РКИ Keynote-054<sup>4</sup>, COMBI-AD<sup>5</sup> и CheckMate-238<sup>6</sup>.

Image

Характеристика пациентов	РКИ	РКП
Стадирование пациентов	Согласно AJCC 7 Keynote-054: IIIA–C CheckMate-238: IIIB–C, IV COMBI-AD: IIIA–C	Согласно AJCC 8 III–IV резектабельная
Лимфодиссекция	+	+/-
Интервал до начала адъювантного лечения	12–13 недель	Не ограничен
Тип мутации BRAF (при наличии)	V600E/K	Любые варианты

Изменилась ли эффективность адъювантной терапии при ее проведении у расширенной популяции пациентов в реальных условиях? Посмотрим на данные в таблице 2 и сравним основные показатели эффективности адъювантной терапии в исследовании J. Placzke (РКП) и в соответствующих РКИ.

Таблица 2. Эффективность адъювантной комбоТТ и моноИТ после резекции меланомы кожи: данные РКП в исследовании J. Placzke и соавт. (Польша, 2023)<sup>1</sup> и РКИ Keynote-054<sup>4</sup>, CheckMate-238<sup>6</sup> и COMBI-AD<sup>5</sup>.

Image

	Данные РКП <sup>1</sup>		Данные РКИ		
	дабрафениб + траметиниб	ниволумаб или пембролизумаб	дабрафениб + траметиниб <sup>5</sup>	ниволумаб <sup>6</sup>	пембролизумаб <sup>4</sup>
2-летняя БРВ, %	66	56	67	62	68
2-летняя ОВ, %	88	85	91	данных нет	данных нет

В реальных условиях эффективность адъювантной моноИТ по показателю 2-летней БРВ оказалась несколько ниже: 56,1% по сравнению с 62–68% согласно данным РКИ<sup>1, 4, 6</sup>. При этом 2-летняя БРВ для комбинации дабрафениб + траметиниб практически не изменилась: 65,9% против 67% в РКИ<sup>1, 5</sup>. Соответственно, сохранилось преимущество комбоТТ по сравнению с моноИТ, разница составила почти 10%<sup>1</sup>.

## Связь между развитием НЯ, связанных с лечением (НЯсл), и БРВ

Авторами были получены интересные данные, демонстрирующие связь между развитием НЯсл и частотой рецидивирования меланомы кожи в группе адъювантной моноИТ (табл. 3).

Таблица 3. Безрецидивная выживаемость на фоне адъювантной моноИТ после резекции меланомы кожи у пациентов с НЯсл и без них: данные РКП в исследовании J. Plaszke и соавт. (Польша, 2023)<sup>1</sup>.

Image

БРВ, %	Пациенты с НЯ, связанными с лечением	Пациенты без НЯ, связанных с лечением
1-летняя	85,7	67,2
2-летняя	68,9	48,0

В реальной популяции пациентов, получавших лечение моноИТ, более длительная БРВ ассоциировалась с развитием НЯсл в период лечения. Разница в 2-летней БРВ в группах НЯсл+ и НЯсл- составила 20%<sup>1</sup>. При этом для комбоТТ более длительная БРВ не была связана с высокой частотой НЯсл<sup>1</sup>.

Учитывая, что [спектр НЯ, развивающихся на фоне моноИТ](#), включает специфические иммуноопосредованные НЯ, которые часто переходят в хроническую форму (до 46%)<sup>8</sup>,<sup>9</sup> и/или требуют лечения глюкокортикостероидами (до 49%)<sup>10, 11</sup>, цена за не самое эффективное лечение (2-летняя БРВ в группе моноИТ на 10% ниже, чем в группе комбоТТ<sup>1</sup>) может показаться неоправданно высокой.

Авторы также отмечают, что развитие НЯсл 3 степени тяжести (по всей популяции пациентов) напротив было связано со значительным снижением ОВ<sup>1</sup>:

- 2-летняя ОВ в группе НЯсл+ 1 степени — 100%
- 2-летняя ОВ в группе НЯсл+ 2 степени — 93,8%
- 2-летняя ОВ в группе НЯсл+ 3 степени — 60,6%

Эти результаты вероятнее всего можно объяснить преждевременным прекращением терапии при развитии НЯсл 3 степени и связанным с этим снижением эффективности лечения<sup>1</sup>.

### Предикторы выживаемости

Авторы исследования выделили ряд характеристик, связанных с худшим прогнозом ОВ и БРВ при проведении адъювантной терапии у пациентов с удаленной меланомой кожи<sup>1</sup>:

- Увеличение толщины первичной меланомы кожи (критерий Т по классификации TNM) связано со снижением показателей ОВ и БРВ при проведении адъювантного лечения

Image

T0–2	2-летняя ОВ – 96,7%, 2-летняя БРВ – 88,4%
T3a–b	2-летняя ОВ – 92,6%, 2-летняя БРВ – 59,3%
T4a–b	2-летняя ОВ – 68%, 2-летняя БРВ – 54,0%

- Изъязвление первичной меланомы кожи связано со снижением ОВ при проведении адъювантного лечения

Image

2-летняя ОВ у пациентов с первичной меланомой без изъязвления	100%
2-летняя ОВ у пациентов с первичной меланомой с изъязвлением	70,6%

Данные РКТ также подтвердили, что завершающая лимфодиссекция после положительной БСЛУ не влияет на эффективность адъювантного лечения<sup>1</sup>.

## **Исследование РКТ Вa1 X. и соавт. (международное исследование, 2023)**

В исследовании Вa1 X. и соавт. были проанализированы данные 598 пациентов с меланомой кожи III стадии с мутацией BRAF V600. Из них 393 пациента получали адъювантную комбоТТ дабрафенибом и траметинибом, 205 пациентов – адъювантную моноИТ анти-PD-1 препаратами<sup>7</sup>.

На протяжении 3-летнего наблюдения показатели БРВ в группе комбоТТ были на 9,0–16,8% выше, чем в группе моноИТ (табл. 4)<sup>7</sup>. Показатели ОВ через 2, 3 и 4 года были близки в обеих группах (разница менее 5%), при этом 3-летняя ОВ была сопоставима с аналогичным показателем в исследовании COMBI-AD и составила 86%<sup>5,7</sup>.

Таблица 4. Эффективность адъювантных комбоТТ и моноИТ после резекции меланомы кожи III стадии: данные Вa1 X. и соавт.<sup>7</sup>

Image

	комбоТТ (дабрафениб + траметиниб)	моноИТ (анти-PD-1)
БРВ, %		
1-летняя	92,7	75,9
2-летняя	75,3	63,6
3-летняя	63,1	54,1
мБРВ, мес	51,0	44,8

Авторы исследования оценили эффективность моноИТ и комбоТТ в подгруппах пациентов в зависимости от пола, возраста, расы, характеристик исходной опухоли, а также проведения биопсии сторожевых лимфатических узлов и полной лимфодиссекции. Преимущество комбоТТ сохранялось во всех проанализированных подгруппах (табл. 5)<sup>7</sup>.

Таблица 5. Результаты подгруппового анализа комбоТТ и моноИТ в исследовании Va1 X. и соавт.<sup>7</sup>

Image

Характеристики	Медиана БРВ (95% ДИ)			P-значение	В пользу	
	Д+Т	анти-PD-1	ОР (95% ДИ)		Д+Т	анти-PD-1
<b>Возраст</b>				<b>0,14</b>		
≥ 60 (n=240)	35,8 (29,3–НД)	49,3 (21,4–НД)	0,79 (0,52–1,20)			
< 60 (n=358)	НД (43,2–НД)	44,8 (32,8–НД)	0,54 (0,37–0,78)			
<b>Пол</b>				<b>0,01</b>		
Муж (n=326)	37,5 (33,0–НД)	НД (27,0–НД)	0,87 (0,61–1,24)			
Жен (n=272)	НД (НД)	44,8 (26,7–НД)	0,44 (0,28–0,69)			
<b>Раса</b>				<b>0,16</b>		
Европейцы (n=514)	51,0 (41,0–НД)	49,3 (33,2–НД)	0,73 (0,55–1,00)			
Азиаты (n=73)	НД (22,6–НД)	18,3 (8,8–НД)	0,40 (0,18–0,87)			
<b>Подтип меланомы</b>				<b>0,52</b>		
Без выявленного первичного очага/неакральная (n=567)	НД (41,0–НД)	49,3 (32,8–НД)	0,67 (0,50–0,90)			
Акральная/слизистая (n=31)	НД (26,6–НД)	21,4 (15,0–НД)	0,47 (0,15–1,46)			
<b>BRAF-мутация</b>				<b>0,67</b>		
V600E (n=501)	НД (43,2–НД)	54,1 (33,2–НД)	0,60 (0,44–0,83)			
V600K (n=57)	НД (22,6–НД)	49,3 (18,3–НД)	0,67 (0,28–1,60)			
<b>Стадия</b>				<b>0,64</b>		
IIIA (n=86)	НД (НД)	НД (40,5–НД)	0,52 (0,17–1,55)			
IIIB (n=182)	НД (НД)	НД (36,9–НД)	0,56 (0,30–1,03)			
IIIC (n=295)	36,7 (29,6–НД)	26,7 (20,8–54,1)	0,69 (0,48–0,99)			
IIID (n=29)	20,6 (11,8–НД)	15,7 (9,6–НД)	0,94 (0,35–2,50)			
<b>БСЛУ</b>				<b>0,33</b>		
Да (n=380)	НД (42,6–НД)	49,3 (33,2–НД)	0,63 (0,43–0,93)			
Нет (n=217)	37,5 (26,8–НД)	36,9 (18,1–НД)	0,75 (0,50–1,13)			
<b>Полная диссекция лимфатических узлов</b>				<b>0,24</b>		
Да (n=241)	37,5 (33,0–НД)	37,4 (19,2–НД)	0,79 (0,53–1,16)			
Нет (n=357)	НД (44,9–НД)	49,3 (33,2–НД)	0,58 (0,39–0,87)			
<b>Резюме</b>			<b>0,66 (0,50–0,87)</b>	<b>0,003</b>		

0,18 0,25 0,35 0,50 0,71 1,0 2,5

Что касается профилей безопасности комбоТТ и моноИТ в исследовании, важно отметить, что НЯ, развившиеся на фоне моноИТ, часто сохранялись в течение продолжительного времени после прекращения лечения. Так, у 14% пациентов более 3 месяцев после окончания моноИТ сохранялись эндокринные нарушения, у 5% — поражения кожи, у 3% — нарушения работы опорно-двигательного аппарата<sup>7</sup>.

## Исследование РКП M. Haist и соавт. (Германия, 2023)

Результаты исследования Haist M. и соавт. подтверждают преимущество адъювантной комбоТТ по сравнению с моноИТ у пациентов с удаленной меланомой кожи в реальной клинической практике. Авторы проанализировали данные 515 пациентов, которым была выполнена адъювантная терапия после удаления меланомы кожи (табл. 6). 273 пациента получали моноИТ (ниволумаб или пембролизумаб), 242 пациента — комбоТТ (дабрафениб + траметиниб, Д+Т)<sup>2</sup>.

Таблица 6. Эффективность адъювантной комбоТТ и моноИТ после резекции меланомы кожи: данные РКП в исследовании Haist M. и соавт. (Германия, 2023)<sup>2</sup>.

Image

	комбоТТ (дабрафениб + траметиниб) (n=242)	моноИТ (ниволумаб или пембролизумаб) (n=273)
Частота развития рецидива, % (медиана наблюдения 21 месяц)	36,4	54,6
Частота развития отдаленных метастазов, % (медиана наблюдения 21 месяц)	29,3	39,6
Медиана БРВ, мес	31	17
1-летняя БРВ, %	79,1	56,5
1-летняя ВБОМ, %	83,1	71,8

При медиане наблюдения 21 месяц рецидив меланомы развился у 54,6% пациентов, получавших анти-PD-1, и только у 36,4% пациентов, получавших комбинацию Д+Т. Отдаленные метастазы также чаще диагностировали в группе моноИТ: 39,6% против 29,3% в группе комбинации Д+Т<sup>2</sup>. Медиана БРВ в группе Д+Т была почти в два раза больше, чем в группе моноИТ<sup>2</sup>.

Следует отметить, что у пациентов, получавших Д+Т, рецидивы чаще развивались после лечения, а на период проведения адъювантной терапии приходилось только 31,8% от всех рецидивов, в то время как у пациентов, получавших моноИТ, рецидив

чаще развивался еще до окончания адъювантной терапии (63,1% от всех рецидивов)<sup>2</sup>.

Авторы исследования также провели интересный сравнительный анализ эффективности второй адъювантной ТТ и ИТ после повторной резекции меланомы кожи в связи с развитием локорегионарного рецидива или появлением метастазов в реальных условиях. У пациентов, получавших по поводу локорегионарного рецидива вторую адъювантную терапию комбинацией Д+Т, медиана БРВ была существенно длиннее, чем у пациентов, получавших моноИТ: 41 месяц против 6 месяцев<sup>2</sup>. При проведении второй адъювантной терапии у пациентов после удаления резектабельной меланомы кожи IV стадии медиана БРВ также была выше при применении Д+Т: 11 месяцев против 9 месяцев для моноИТ<sup>2</sup>.

## Ключевые выводы

Изучив данные трех исследований РКП, ответим на поставленные в начале статьи вопросы.

### Как соотносятся данные РКИ и РКП?

Image

Эффективность комбоТТ в РКП на расширенной популяции пациентов (включая редкие мутации BRAF, увеличенный интервал до начала терапии, отсутствие лимфодиссекции) соответствовала или была выше, чем в РКИ<sup>1, 5, 7</sup>

- 2-летняя БРВ 66—75% в РКП против 67% в РКИ
- 2-летняя ОВ 88—91% в РКП против 91% в РКИ

Image

Эффективность моноИТ анти-PD-1 по показателю 2-летней БРВ в реальных условиях соответствовала или была ниже, чем в РКИ<sup>1, 4, 6</sup>

- 2-летняя БРВ 56—64% в РКП против 62—68% в РКИ

### Сохраняется ли преимущество комбоТТ перед моноИТ в реальных условиях?

Image

Во всех рассмотренных исследованиях РКП, как и при проведении РКИ, адъювантная терапия комбинацией дабрафениб + траметиниб после удаления меланомы кожи показала более высокую эффективность, чем моноИТ<sup>1, 2, 7</sup>

- мБРВ на 6—14 месяцев дольше<sup>2, 7</sup>
- 2-летняя БРВ на 10—12% выше<sup>1, 7</sup>

## Список сокращений

**БРВ** — безрецидивная выживаемость;

**БСЛУ** — биопсия сторожевых лимфатических узлов;  
**Д+Т** — комбинация дабрафениб + траметиниб;  
**ИТ** — иммуноонкологическая терапия;  
**ВБОМ** — выживаемость без отдаленных метастазов;  
**комбоТТ** — комбинированная таргетная терапия;  
**мБРВ**— медиана безрецидивной выживаемости;  
**моноИТ** — иммуноонкологическая терапия в монорежиме;  
**НЯ** — нежелательные явления;  
**НЯсл** — нежелательные явления, связанные с лечением;  
**ОВ** — общая выживаемость;  
**РКИ** — регистрационные клинические исследования;  
**РКП** — реальная клиническая практика;  
**ТТ** — таргетная терапия;  
**НД** — не достигнута.

## **Список литературы**

1. Placzke J. et al. Modern approach to melanoma adjuvant treatment with anti-PD1 immune check point inhibitors or BRAF/MEK targeted therapy: multicenter real-world report //Cancers. — 2023. — Т. 15. — № . 17. — С. 4384.
2. Haist M. et al. Treatment management for BRAF-mutant melanoma patients with tumor recurrence on adjuvant therapy: a multicenter study from the prospective skin cancer registry ADOREG //Journal for Immunotherapy of Cancer. — 2023. — Т. 11. — № . 9.
3. Новодережкина Е.А., Зырянов С.К. Роль данных реальной клинической практики в современном здравоохранении //Фармация. — 2021. — Т. 70. — № . 3. — С. 5-10.
4. Eggermont A. M. M. et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma (EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054): distant metastasis-free survival results from a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial //The lancet oncology. — 2021. — Т. 22. — № . 5. — С. 643-654.
5. Long G. V. et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III BRAF-mutated melanoma //New England Journal of Medicine. — 2017. — Т. 377. — № . 19. — С.

1813-1823.

6. Weber J. et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III or IV melanoma //New England Journal of Medicine. — 2017. — Т. 377. — № . 19. — С. 1824-1835.
7. Bai X. 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. — Т. 65.
8. Patrinely J. R. et al. Chronic immune-related adverse events following adjuvant anti-PD-1 therapy for high-risk resected melanoma //JAMA oncology. — 2021. — Т. 7. — № . 5. — С. 744-748.
9. Goodman R. S. et al. Long-term outcomes of chronic immune-related adverse events from adjuvant anti-PD-1 therapy for high-risk resected melanoma. - 2023.
10. O'Reilly A. et al. An immunotherapy survivor population: health-related quality of life and toxicity in patients with metastatic melanoma treated with immune checkpoint inhibitors //Supportive Care in Cancer. — 2020. — Т. 28. — С. 561-570.
11. Mandala M. et al. Adjuvant nivolumab for stage III/IV melanoma: evaluation of safety outcomes and association with recurrence-free survival //Journal for immunotherapy of cancer. — 2021. — Т. 9. — № . 8.

11234830/ONCO/DIG/07.24/0

## **Вам также может быть интересно:**



---

Статья

6 минут

**Финальные данные COMBI-AD**

Статья  
- 30 Май 2025

6 минут

## **Финальные данные COMBI-AD**

Результаты 8-летнего наблюдения за пациентами, получавшими адъювантную терапию дабрафенибом и траметинибом после резекции меланомы кожи

[See more details](#)

Hide details



---

Статья

5 минут

**Биопсия сторожевого лимфатического узла при меланоме кожи**

Статья  
- 06 июн 2025

5 минут

**Биопсия сторожевого лимфатического узла при меланоме кожи**

[See more details](#)

Hide details



---

Статья

7 минут

**Метастатическое поражение головного мозга при меланоме кожи**

Статья  
- 02 июн 2025

7 минут

**Метастатическое поражение головного мозга при меланоме кожи**

[See more details](#)

Hide details

---

## Теги

- Онкология

---

## Source URL:

<https://www.pro.novartis.ru/ru-ru/therapeutical-areas/oncology/melanoma/reviews/adyuvannaya-terapiya-posle-udaleniya-melanomy-kozhi-dannye-realnoy-klinicheskoy-praktiki>