

На правах рукописи

ОРЛОВА КРИСТИНА ВЯЧЕСЛАВОВНА

**МЕТАСТАТИЧЕСКАЯ МЕЛАНОМА КОЖИ: СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ
ЛЕКАРСТВЕННОЙ ТЕРАПИИ НА ОСНОВАНИИ БИОЛОГИЧЕСКИХ
ОСОБЕННОСТЕЙ ОПУХОЛИ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН Стилиди Иван Сократович).

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Демидов Лев Вадимович

Официальные оппоненты:

Семиглазова Татьяна Юрьевна, доктор медицинских наук, профессор, заведующий научным отделом - ведущий научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Кудрявцев Дмитрий Владимирович, доктор медицинских наук, заведующий онкологическим отделением № 5 Онкологического центра № 1 Государственного бюджетного учреждения здравоохранения города Москвы «Городская клиническая больница имени С.С. Юдина Департамента здравоохранения города Москвы».

Соколова Анна Викторовна доктор медицинских наук, профессор кафедры дерматовенерологии и косметологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук».

Защита состоится «19» июня 2025 года в 14:00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.032.01, созданного на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 и на сайте www.ronc.ru.

Автореферат разослан «.....» 2025 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Кадагидзе Заира Григорьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы и степень ее разработанности

Меланома кожи занимает пятое место в структуре онкологической заболеваемости среди мужчин и шестое место среди женщин, составляя структурно 7% (60 190 новых случаев) и 4% (40 160 случаев) в 2020 г. соответственно, по данным Национального института рака США и базы данных по оценке выживаемости, эпидемиологии и конечным результатам (SEER). При этом предполагаемый прогноз заболеваемости и смертности от рака в США до 2040 г. свидетельствует о том, что меланома кожи займет первое место в структуре заболеваемости среди мужчин с числом новых случаев, которое увеличится с 60 тыс. в 2020 г. до 127 тыс. в 2040 г., и четвертое место среди женщин – с 40 тыс. до 92 тыс. новых случаев соответственно, уступая лишь раку молочной железы, раку легкого и раку тела матки. Перечисленное определяет необходимость улучшения эффективности лечения данной популяции пациентов.

Достижения последних лет в области лекарственной терапии меланомы позволили значимо увеличить продолжительность жизни пациентов с метастатической и/или неоперабельной меланомой. И если раньше данное заболевание считалось неизлечимым с медианой общей выживаемости (ОВ) при метастатической форме не более 6–9 мес. и показателями 5-летней общей выживаемости, не превышающей 10%, то сегодня благодаря успехам лекарственной терапии удастся достичь 5-летней общей выживаемости на уровне 30% при использовании таргетной терапии и на уровне 50% при использовании комбинированной иммунотерапии.

Предпосылкой к использованию таргетной терапии при метастатической меланоме кожи стало открытие роли мутации в гене *BRAF*. Исследователи из Института по изучению генома Sanger Institute (Великобритания) в 2002 г. обнаружили, что приблизительно в 40–60% образцов меланомы кожи присутствуют мутации гена, кодирующего протеинкиназу BRAF. Наиболее частой мутацией в гене *BRAF* при меланоме кожи (около 90%) является мутация V600E – замена аминокислоты валин на глутамин в 600-м кодоне. Помимо мутации V600E в гене *BRAF*, встречаются и другие (V600K, V600R, V600D). Активация MAPK-пути вызывает неконтролируемую пролиферацию клетки и блокаду апоптоза. Помимо мутаций в гене *BRAF*, при меланоме кожи могут встречаться мутации в генах *NRAS* и *C-KIT*. Благодаря развитию молекулярной биологии, сегодня существуют препараты, воздействующие на мишени в опухолевых клетках и увеличивающие продолжительность жизни пациентов с метастатической меланомой.

Использование иммунотерапии при лечении пациентов с метастатической меланомой возможно вне зависимости от наличия/отсутствия мутаций в опухоли. Данная группа препаратов – ингибиторы контрольных точек иммунитета (ИКТИ) (анти-PD1/PDL1 и анти-CTLA4 или их комбинация) – способна значимо продлить жизнь пациентам, однако до сих пор мы не имеем убедительных биомаркеров, предсказывающих потенциальную чувствительность к данному варианту лекарственной терапии. В Российской Федерации был разработан первый оригинальный иммуноонкологический препарат – анти-PD1 *IgG1* (отличающийся от других анти-PD1 ингибиторов по своей структуре) ингибитор – пролголимаб. В связи с перспективным механизмом действия и эффективностью данной группы препаратов в лечении пациентов с меланомой представляет интерес и практическую значимость изучение эффективности и безопасности его применения среди пациентов с распространенными формами меланомы в Российской Федерации. Вопрос выбора первой линии у пациентов с мутацией в гене *BRAF* до сих пор не решен в отношении сравнения комбинированной таргетной терапии и монотерапии анти-PD1 в качестве терапии первой линии. Представляется важным сравнение эффективности в реальной клинической практике в Российской Федерации данных подходов к лечению с целью пополнения доказательной базы в отношении последовательности выбора терапии у пациентов с наличием мутации в гене *BRAF*.

За последние 10 лет было опубликовано несколько основных регистрационных исследований эффективности различных режимов лекарственной терапии (комбинированная таргетная терапия и монотерапия анти-BRAF, комбинированная иммунотерапия, монотерапия анти-PD1, комбинация таргетной терапии (анти-BRAF) и иммунотерапии (анти-PD1/PDL1)) у пациентов с метастатической меланомой, однако не было проведено сравнения всех существующих опций лечения между собой для пациентов с наличием мутации в гене *BRAF* путем проведения метаанализа, позволяющего научно обоснованно делать выбор в пользу того или иного варианта лекарственной терапии.

К сожалению, в ряде случаев отмечается дальнейшее прогрессирование заболевания как при проведении таргетной (анти-BRAF) терапии за счет преимущественно приобретенной резистентности при ранее достигнутом ответе на терапию, так и при проведении иммунотерапии (преимущественно за счет первичной нечувствительности). И у специалистов практического здравоохранения возникает вопрос: какой вариант лекарственной терапии предложить пациенту и можно ли вернуться к тому варианту лекарственной терапии, который был ранее эффективен, и на какой результат мы можем рассчитывать. На сегодняшний день данные о возврате к тому или иному варианту лекарственной терапии ограничены описанием серии клинических наблюдений, которые демонстрируют ограниченную эффективность при повторном назначении. Представляется интересным и важным с практической точки зрения

проведение оценки эффективности возврата к таргетной терапии. Вопрос о выборе оптимального варианта и последовательности назначения таргетной терапии и иммунотерапии у пациентов с метастатической меланомой крайне актуален, особенно в условиях высокой цены новых препаратов. Следовательно, необходимо изучить и фармакоэкономические аспекты выбора той или иной последовательности режимов лечения больных.

Сегодня клиническая значимость проведения молекулярно-генетического исследования при меланоме кожи не вызывает сомнений. Существующие данные демонстрируют различную частоту встречаемости в зависимости от географического региона: по данным систематического обзора LD Gutiérrez-Castañeda, мутация гена *BRAF* встречалась намного чаще в Бразилии, Австралии, Италии, США и Швеции. Проведение анализа распространенности и частоты определения основных молекулярно-генетических изменений при меланоме в Российской Федерации является важной задачей, влияющей на последующее лечение и прогноз жизни.

Определение опухолевых дериватов первичной опухоли и метастазов (ЦОК, цоДНК, цоРНК, протеома, экзосома) в крови получило название «жидкостной биопсии». В настоящее время в мире в онкологии проводится большое количество исследований по жидкостной биопсии при различных злокачественных новообразованиях, результаты которых подчеркивают практическую значимость внедрения методов выявления циркулирующей опухолевой ДНК в крови пациентов, в том числе с меланомой, как в отношении оценки молекулярно-генетического подтипа, так и в отношении оценки прогноза и подбора лекарственной терапии. Преимуществами данного метода является анализ цоДНК на основе образцов крови, что менее инвазивно по сравнению с биопсией опухоли и забор крови может производиться многократно; быстрое получение данных и оценка в динамике (благодаря возможности многократных заборов). Публикации в мире демонстрируют различные подходы и методологию анализа цоДНК, изучение ее роли в прогнозе заболевания и эффективности лечения. Публикаций, посвященных изучению цоДНК при меланоме в Российской Федерации, практически нет. В настоящее время в мире не существует стандартизированного подхода и широкодоступного теста, который легко реализовать в реальной клинической и лабораторной практике, что делает крайне актуальным дальнейшее изучение как методологии определения цоДНК, так и ее роли у пациентов с метастатической меланомой в Российской Федерации. Определение чувствительности и прогностических свойств циркулирующей опухолевой ДНК в крови пациента при меланоме кожи является актуальной клинической задачей.

Таким образом, решение описанных выше задач позволит оптимизировать подход к выбору терапии у пациентов с метастатической меланомой и улучшить результаты лечения этой категории пациентов.

Цель исследования

Повышение эффективности лечения больных метастатической меланомой за счет индивидуализации лечебных подходов.

Задачи исследования

1. Оценка частоты проведения молекулярно-генетического исследования и встречаемости молекулярно-генетических подтипов меланомы в Российской Федерации на основании анализа включенных в работу пациентов.
2. Сравнение эффективности первой линии лекарственной терапии при метастатической меланоме кожи с мутацией в гене *BRAF* на основании сетевого метаанализа рандомизированных клинических исследований.
3. Оценка эффективности и переносимости таргетной терапии (ИПК BRAF+/-МЕК), включая пациентов с повторным назначением таргетной терапии у больных метастатической меланомой в рутинной клинической практике в Российской Федерации.
4. Оценка эффективности и переносимости иммунотерапии анти-PD1 (пролголимаб) в рутинной клинической практике в Российской Федерации.
5. Сравнение таргетной терапии и анти-PD1 иммунотерапии первой линии в популяции пациентов с метастатической меланомой кожи с мутацией в гене *BRAF* в рутинной клинической практике в Российской Федерации на основании проведенных исследований.
6. Разработка алгоритма выбора первой линии терапии при метастатической меланоме на основании проведенных исследований.
7. Оценка применимости в реальной практике тест-системы для качественного и количественного определения циркулирующей опухолевой ДНК у пациентов с метастатической меланомой до и во время проведения лекарственной терапии.
8. Клинико-экономическая оценка лекарственной терапии метастатической меланомы.

Методология и методы исследования

В исследование включены данные 1083 пациентов с метастатической меланомой, которым проводилось лечение в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина и других учреждениях Российской Федерации в период с 2018 по 2022 год. В соответствии с задачами в исследование вошли 382 пациента из многоцентрового ретроспективного исследования оценки

эффективности и переносимости таргетной терапии в рутинной практике (Advanced Melanoma in Russia (Experience), ADMIRE), а также 693 пациента из проспективного многоцентрового исследования эффективности и переносимости иммунотерапии анти-PD1 (пролголимаб) в рутинной практике в Российской Федерации (FORteca Real practice Assessment, FORA). Анализ циркулирующей опухолевой ДНК проводился у 23 пациентов (15 пациентов из исследования ADMIRE и 8 пациентов были включены дополнительно) с метастатической меланомой, получавших таргетную и иммунотерапию в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Основными критериями оценки эффективности лечения и анализа результатов лечения были выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общая выживаемость (ОВ), а также ответ на терапию. Медиана наблюдения составила 24 мес. для пациентов из исследования ADMIRE и 12 мес. для пациентов из исследования FORA. Статистический анализ проводился с помощью программ статистического пакета SPSS (IBM® SPPS® Statistics v. 20), Stata 14, программ Microsoft® Excel® 2010, R v.4.3., для проведения сетевого метаанализа использовалась среда R v. 4.2.2, для оцифровки кривых выживаемости для проведения сетевого метаанализа – Engauge Digitizer v 12.1.

Научная новизна

Впервые на значительном объеме материала проведена оценка частоты встречаемости различных молекулярно-генетических подтипов меланомы в Российской Федерации, показана частота определения ключевых факторов прогноза в лечении пациентов с метастатической меланомой.

Впервые в мире проведен систематический обзор и сетевой метаанализ исследований первой линии лекарственной терапии метастатической меланомы с мутацией в гене *BRAF*, что дополнило доказательную базу в отношении выбора лекарственной терапии у пациентов с метастатической меланомой с мутацией в гене *BRAF*.

На большом клиническом материале впервые проведен анализ эффективности и безопасности нового российского оригинального анти-PD1 иммуноонкологического препарата пролголимаб, по данным многоцентрового проспективного исследования рутинной практики его применения на территории Российской Федерации, начиная с 2020 года (официальная регистрация для использования данного препарата). Проведен анализ эффективности таргетной терапии и в целом оценка лечебных подходов на основании результатов многоцентрового исследования рутинной практики для пациентов с наличием мутации в гене *BRAF* на территории Российской Федерации. Проведено не прямое сравнение и фармакоэкономический анализ последовательностей терапии (пролголимаб – таргетная терапия и наоборот), что

дополнило доказательную базу в выборе лекарственной терапии первой линии и дальнейшей последовательности.

Впервые валидирована тест-система для определения циркулирующей опухолевой ДНК в крови у пациентов с меланомой, что позволяет прогнозировать течение заболевания, а также подбирать терапию на основании полученных данных по молекулярно-генетическому подтипу меланомы, что особенно важно для пациентов в отсутствии опухолевого материала для проведения молекулярно-генетического исследования.

Впервые проведено исследование лечебных подходов и доступности лекарственной терапии при меланоме в реальной клинической практике в Российской Федерации. Данная работа позволила выстроить алгоритм лечения больных метастатической меланомой с учетом молекулярно-генетических изменений и клинико-биологических факторов, а также определила ряд вопросов, которые предстоит решить в будущих исследованиях и при работе лабораторных служб.

Теоретическая и практическая значимость

По данным работы определена распространенность молекулярно-генетических характеристик метастатической меланомы в реальной клинической практике в Российской Федерации. Показано, что чаще всего выявляется мутация в гене *BRAF* с наибольшей распространенностью подтипа V600E. Определена частота проведения анализа мутации в гене *BRAFV600* без спецификации подтипа (19,8%), что в дальнейшем при разработке клинических рекомендаций и при работе с регионами будет улучшено. Рекомендовано внедрять в рутинную практику тесты, позволяющие различать подтипы мутаций V600 между собой, что напрямую связано с предполагаемыми результатами лечения. Эффективность таргетной терапии при подтипе V600E выше, чем при других более редких подтипах (V600K, D, R и др.).

По данным собственных результатов продемонстрирована важность назначения терапии в зависимости от молекулярно-генетических характеристик опухоли, а также очередность выбора терапии с преимуществом назначения в качестве терапии первой линии – иммунотерапии. Охарактеризована группа пациентов, которым назначается таргетная терапия: пациенты более молодого возраста, часто с наличием метастатического поражения головного мозга и других неблагоприятных факторов. Показана высокая непосредственная эффективность при назначении таргетной терапии во второй и последующих линиях лечения, а также продемонстрировано негативное влияние мужского пола, количества органов с метастазами на прогноз при проведении таргетной терапии.

Впервые на значительном объеме материала продемонстрирована эффективность и переносимость иммунотерапии препаратом пролголимаб для лечения метастатической меланомы. Наибольшая эффективность показана для пациентов с меланомой кожи и без выявленного первичного очага. Клинико-экономический анализ и исследование позволяют рекомендовать использовать пролголимаб в рутинной практике при лечении пациентов с метастатической меланомой. Подтверждена его эффективность в том числе и при проведении третьей и более линии терапии, что имеет важное практическое значение.

Показано превосходство пролголимаба и ИПК BRAF+МЕК над монотерапией ИПК BRAF по данным непрямого сравнения проведенных исследований в реальной клинической практике, а также отсутствие статистически значимого преимущества анти-PD1 (пролголимаб) по сравнению с ИПК BRAF+МЕК в качестве терапии первой линии.

Подтверждена важность выявления неблагоприятных прогностических факторов как при назначении таргетной терапии, так и при назначении иммунотерапии: уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ), статуса по шкале ECOG, локализации метастазов и количества органов с метастазами.

По данным проведенного сетевого метаанализа показано преимущество назначения иммунотерапии анти-PD1 над комбинированной таргетной терапией в отношении общей выживаемости пациентов при сроке 2, 3 года и 5 лет. Что является важным практическим выводом данной работы. При этом комбинированная иммунотерапия ипилимумаб 3мг/кг + ниволумаб 1мг/кг демонстрирует преимущество над монотерапией анти-PD1 как в отношении выживаемости без прогрессирования, так и общей выживаемости. Роль тройных комбинаций по данным сетевого метаанализа не очевидна. Тройная комбинация (пембролизумаб + дабрафениб + траметиниб) лучше, чем монотерапия анти-PD1 в отношении ВВП, но не лучше, чем комбинация ипилимумаб 3мг/кг + ниволумаб 1мг/кг.

Показаны возможности и значимость определения цоДНК у пациентов с метастатической меланомой как до, так и на фоне терапии для определения прогноза течения болезни.

По результатам работы сформирован алгоритм назначения терапии пациентам с метастатической меланомой в зависимости от статуса мутации в гене *BRAF* и наличия неблагоприятных прогностических факторов. При наличии мутации в гене *BRAF* и отсутствии симптомов «висцерального криза», оптимально назначение иммунотерапии, а при наличии таковых – комбинированной таргетной терапии. При отсутствии мутации в гене *BRAF* и наличии неблагоприятных прогностических факторов рекомендовано назначение комбинированной иммунотерапии, а при отсутствии – монотерапии анти-PD1. Этот подход подтверждается проведенными исследованиями, включая фармакоэкономический анализ с

использованием расчета на оригинальный отечественный анти-PD1 ингибитор и применительно к структуре здравоохранения Российской Федерации.

Полученные результаты внедрены в клиническую и лабораторную практику отделения противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России; в клиническую практику отделения опухолей кожи отдела лекарственного лечения НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, в образовательную деятельность кафедры последипломного образования департамента профессионального образования и в клинические рекомендации, одобренные научно-практическим советом Минздрава России. А также могут быть полезны к использованию для всех врачей, занимающихся лечением пациентов с метастатической меланомой.

Личный вклад

Автором подробно изучена мировая и отечественная литература по теме научной работы, что позволило сформулировать цели и задачи исследования, провести сетевой метаанализ рандомизированных клинических исследований. Автором выполнены все этапы представленной работы: разработка необходимой документации и проведение исследований рутинной клинической практики по оценке эффективности и переносимости лекарственной терапии (таргетной и иммунотерапии) в Российской Федерации, набор пациентов (лечение и консультации), анализ и проверка базы данных, набор пациентов и образцов в пилотное исследование по оценке роли цоДНК, разработка и валидация опросников, анализ данных с сайта государственных закупок лекарственных препаратов, работа с медицинскими учреждениями на всей территории Российской Федерации.

Также автором осуществлялась работа с медицинской документацией, создание общей базы данных, статистический анализ результатов исследований, их интерпретации и формулировка выводов, написание и публикация статей по теме диссертационной работы, а также написание диссертационной работы.

Соответствие паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия. Направление исследований: пункт 2 – «Исследования на молекулярном, клеточном и органном уровнях этиологии и патогенеза злокачественных опухолей, основанные на современных достижениях ряда естественных наук (генетики, молекулярной биологии, морфологии, иммунологии, биохимии, биофизики и др.)»; пункт 5 – «Внедрение в клиническую практику

достижений фармакологии в области создания и использования цитостатиков, гормонов, биологически активных препаратов»; пункт 10 – «Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов».

Положения, выносимые на защиту

1. Результаты нашего исследования показали, что мутация в гене *BRAF* в Российской Федерации определяется у 80–90% пациентов. Продолжительность исследования составляет в среднем 15 (3–35) дней. Наиболее часто выявляется подтип мутации *BRAF* V600E – 72%, V600K – 6,4%, V600R – 0,5%, 0,3% – V600D, 0,7% – другой подтип. А также мутации nonV600, II класса – 0,3%. Распространенность II класса мутаций обусловлена использованием в рутинной практике методик, оценивающих не весь ген *BRAF*. В 19,8% – без уточнения подтипа V600, что может влиять на потенциальную эффективность лекарственной терапии, которая определяется, в том числе, и подтипом мутации (V600E по сравнению с более редкими подтипами V600K, D, R и др.). При подтипе *BRAF* V600E 24-месячная общая выживаемость составила 43% (34,7–51,0) по сравнению с 36,8% (15,7–58,3) по сравнению с другими V600 мутациями (ОР 0,57 (0,34–0,94), $p=0,0268$).

2. Проведенные исследования демонстрируют, что мутация в гене *BRAF* выявляется чаще у молодых пациентов (пациенты с мутацией в гене *BRAF* в возрасте <50 лет – 59,4%, ≥50 лет – 29,1%; $p<0,001$) и при локализации первичной опухоли на туловище по сравнению с локализацией на нижних конечностях (42,6% против 30,2%, $p=0,031$) и на верхних конечностях (42,6% против 26,2%, $p=0,021$). Данные находки можно использовать для определения тактики ведения пациента до получения результатов тестирования.

3. На основании проведенного сетевого метаанализа рандомизированных клинических исследований и собственных данных наблюдательных исследований реальной клинической практики подтверждено преимущество назначения иммунотерапии в качестве терапии первой линии у пациентов с метастатической меланомой с мутацией в гене *BRAF* без метастатического поражения головного мозга, в том числе преимущество монотерапии анти-PD1 перед комбинированной таргетной терапией ингибиторами BRAF и MEK (что является значимым результатом для практического применения) и преимущество комбинированной анти-PD1 и анти-CTLA4 терапии по сравнению с монотерапией анти-PD1.

4. Подтверждена эффективность и переносимость нового оригинального российского анти-PD1 ингибитора пролголимаб в популяции пациентов с меланомой в реальной клинической практике. Эффективность показана при использовании в первой и в последующих линиях лечения. На значительной популяции пациентов в рутинной клинической

практике с наличием сопутствующих заболеваний (включая аутоиммунные заболевания, ревматологические, вирусные и др.) зарегистрированы низкие показатели частоты нежелательных явлений 3 степени и более, что может быть связано в том числе со структурными отличиями молекулы пролголимаба (IgG1) по сравнению с другими анти-PD1 (IgG4). Рекомендуется использовать иммунотерапию анти-PD1 пролголимабом у пациентов с метастатической меланомой кожи и без висцерального поражения органов (ВПО) в рутинной практике. Этот вывод также подтвержден в том числе проведением фармако-экономического анализа. Роль иммунотерапии у пациентов с метастатической меланомой кожи и без ВПО является неоспоримой, и необходимо рассматривать ее использование во всех исследованных подгруппах пациентов, в том числе в возрасте старше 60 лет (в исследовании FORA были включены пациенты до 94 лет, средний возраст $62,9 \pm 12,7$ лет, при этом более 50% – в возрасте старше 60 лет).

5. Проведение комбинированной таргетной терапии сопряжено с высокой непосредственной эффективностью (частотой объективных ответов), как при проведении в первой линии, так и в последующих. В отличие от иммунотерапии, которая характеризуется более низкой непосредственной эффективностью после предшествующей таргетной терапии. Это является еще одним аргументом в пользу выбора иммунотерапии в качестве терапии первой линии при метастатической меланоме с мутацией в гене *BRAF*, которую мы рекомендуем использовать, и комбинированной таргетной терапии во второй и последующих линиях при наличии мутации в гене *BRAF*.

6. Проведена оценка возможностей определения циркулирующей опухолевой ДНК в крови пациентов и показана высокая прогностическая ценность у пациентов с меланомой кожи и без ВПО с мутацией в гене *BRAF* в рамках пилотного исследования. Требуется дальнейшая валидация и проведение клинических исследований перед внедрением в рутинную практику.

Внедрение результатов исследования

Полученные в ходе выполнения работы данные внедрены и используются в практической деятельности. В клиническую и лабораторную практику отделения противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России внедрена необходимость тестировать всех пациентов на мутацию в гене *BRAF* с определением подтипа мутации в гене *BRAF*; использовать иммунотерапию в качестве первой линии терапии у пациентов без метастатического поражения головного мозга, в том числе и использовать российский оригинальный препарат пролголимаб в рутинной клинической практике. Акт о внедрении результатов исследования в клиническую и

лабораторную практику отделения противоопухолевой лекарственной терапии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России от «26» августа 2024 года.

В клиническую практику отделения опухолей кожи, в образовательную деятельность кафедры последипломного образования департамента профессионального образования и в клинические рекомендации, одобренные научно-практическим советом Минздрава России внедрены результаты оценки эффективности и переносимости иммунотерапии и таргетной терапии у пациентов с метастатической меланомой кожи, внедрено использование пролголимаба, а также повторное назначение таргетной терапии у пациентов с мутацией в гене *BRAF*. Акт о внедрении результатов диссертации в клиническую практику отделения опухолей кожи отдела лекарственного лечения НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, в образовательную деятельность кафедры последипломного образования департамента профессионального образования от «29» августа 2024 года.

Апробация

Апробация диссертации состоялась 24.09.2024 на совместной научной конференции с участием отделения опухолей кожи отдела лекарственного лечения, отдела общей онкологии (отделение опухолей костей, мягких тканей и опухолей кожи), отделения нейроонкологии научно-исследовательского института клинической онкологии им. академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова и лаборатории молекулярно-генетической диагностики отдела морфологической и молекулярно-генетической диагностики опухолей консультативно-диагностического центра ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Основные положения диссертации представлены на научных конференциях в Российской Федерации и за рубежом: в ходе ежегодной конференции Американского общества клинической онкологии (ASCO) в 2022 году, Российского онкологического конгресса в 2022 и 2024 гг., ежегодной конференции Ассоциации специалистов по проблемам меланомы «Меланома и опухоли кожи» в 2022–2024 гг., международного онкологического форума «Белые ночи» в 2024 году.

Публикации

Материалы диссертационного исследования изложены в полном объеме в 18 публикациях, 10 из которых опубликованы в научных журналах, внесенных в перечень

рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных результатов исследований.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 290 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов, результатов собственных исследований, обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 73 таблицами и 76 рисунком. Список литературы представлен 320 источниками зарубежной и отечественной литературы.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В диссертационное исследование включено 1083 пациента с метастатической меланомой, которым проводилось лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и других учреждениях Российской Федерации в период с 2018 по 2022 гг. Оценка и сравнение эффективности первой линии лекарственной терапии у пациентов с метастатической и/или неоперабельной меланомой с мутацией в гене *BRAF* путем выполнения сетевого метаанализа была проведена на основании данных рандомизированных клинических исследований. Сеть доказательств для ОВ включает 12 рандомизированных клинических исследований (РКИ) и 14 опций терапии с данными по 3004 событиям для 5019 пациентов, сеть для ВВП включает 10 РКИ и 13 опций терапии с данными по 2831 событиям ВВП для 4130 пациентов. Для проведения сетевого метаанализа использовалась среда R v. 4.4.1, для оцифровки кривых выживаемости для проведения сетевого метаанализа – Engauge Digitizer v. 12.1. В соответствии с задачами была проведена оценка эффективности и переносимости режимов лекарственной терапии в рутинной клинической практике в Российской Федерации в рамках исследований: ADMIRE (ADvanced Melanoma In Russia (Experience), NCT03663647) – в многоцентровое ретроспективное исследование оценки эффективности и переносимости таргетной терапии в рутинной практике в Российской Федерации включено 382 пациента; FORA (FORteca Real practice Assessment, NCT05120024) – в проспективное многоцентровое исследование оценки эффективности и переносимости иммунотерапии оригинальным российским препаратом пролголимаб в рутинной практике в Российской Федерации включено 693 пациента. Основными критериями оценки эффективности лечения и анализа результатов лечения были ВВП и ОВ, а также ответ на терапию. Медиана наблюдения составила 24 месяца

для пациентов из исследования ADMIRE и 12 месяцев для пациентов из исследования FORA. Анализ циркулирующей опухолевой ДНК проводился у 23 пациентов (15 пациентов из исследования ADMIRE и 8 пациентов были включены дополнительно) с метастатической меланомой, получавших таргетную и иммунотерапию в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Статистический анализ проводился с помощью программ статистического пакета SPSS (IBM® SPPS® Statistics v. 20), Stata 14, программ Microsoft® Excel® 2010, R v. 4.4.1.

Для проведения клинико-экономического анализа применения пролголимаба по сравнению с таргетной терапией у пациентов с метастатической меланомой с мутацией в гене *BRAF* V600 использовался метод клинико-экономического анализа «затраты–эффективность» или СЕА. Исследование выполнено в соответствии с методическими рекомендациями по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России с точки зрения системы здравоохранения Российской Федерации с учетом прямых медицинских затрат: затраты на лекарственную терапию метастатической меланомы пролголимабом и препаратами сравнения, затраты на амбулаторно-поликлинические услуги по наблюдению за пациентами, а также затраты на коррекцию нежелательных явлений (НЯ). Моделирование результатов проводилось на временном горизонте 5 лет. В исследовании использовалась комплексная модель Маркова и дерева решений.

Диссертационная работа включает в себя семь глав, четыре из которых (главы 3, 4, 5 и 6) посвящены собственным результатам исследований. Основные главы посвящены результатам оценки эффективности лекарственной терапии у пациентов с метастатической и/или неоперабельной меланомой: на основании проведенного сетевого метаанализа рандомизированных клинических исследований в подгруппе с мутацией в гене *BRAF* (глава 4) и в рутинной клинической практике в Российской Федерации с использованием таргетной терапии и иммунотерапии анти-PD1 (глава 5). Две другие главы посвящены оценке распространенности молекулярно-генетических подтипов меланомы (глава 3) и анализу медицинской помощи пациентам с метастатической меланомой (глава 6). Характеристика исследований по оценке эффективности и переносимости лекарственной терапии представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Информация об исследованиях ADMIRE и FORA

Название краткое	ADMIRE (ADvanced Melanoma In Russia (Experience))	FORA (FORteca Real practice Assessment)
clinicaltrials.gov	NCT03663647	NCT05120024

Период проведения исследования	Октябрь 2018 – апрель 2019	Октябрь 2020 – октябрь 2022
Количество медицинских учреждений (центров)	12	Более 40
Плановый объем выборки	300	700
Фактический объем выборки	382	700
Количество врачей-исследователей, с которыми был потерян контакт (невозможно актуализировать данные)	1 (после окончания сбора данных)	5
Источник данных	Медицинские карты, карты пациентов и другая сопутствующая медицинская документация	
Сбор данных	Данные вносились в единую защищенную электронную ИРК с индивидуальным доступом для врача-исследователя с фиксированной периодичностью	
Мониторинг	Независимый внешний монитор (CRO) (регулярные контрольные визиты с проверкой исходных данных в соответствии с планом мониторинга, контроль за соблюдением процедур исследования, а также за надлежащим и своевременным ведением основных документов исследования, включая отчетность, предусмотренную правилами добросовестной клинической практики, законодательством РФ и стандартными операционными процедурами (СОП) CRO), курирование главным исследователем	
Критерии включения	Возраст ≥ 18 лет Морфологически подтвержденный диагноз меланомы	Возраст ≥ 18 лет Морфологически подтвержденный диагноз
Название краткое	ADMIRE (ADvanced Melanoma In Russia (Experience))	FORA (FORteca Real practice Assessment)
Критерии включения	Стадия: нерезектабельная III или метастатическая IV	меланомы Стадия: нерезектабельная III
Критерии включения	Мутация <i>BRAF</i> V600 Лечение по крайней мере одной терапевтической линией с ИПК <i>BRAF</i> / ИПК <i>MEK</i> в течение не менее 2 мес.	или метастатическая IV Получение хотя бы одного введения пролголимаба в рутинной практике
Первичная конечная точка	Эффективность: 24-мес. общая выживаемость	Эффективность: частота объективного ответа (ЧОО) Безопасность: Частота НЯ всех степеней и 3–5 степеней, а также частота прекращения приема препарата из-за НЯ
Вторичные конечные точки	ЧОО Медиана ОВ Медиана ВБП 12-мес. ВБП, 24-мес. ВБП ЧОО по подгруппам пациентов	Медиана ОВ 12-мес. ОВ, 24-мес. ОВ Медиана ВБП 12-мес. ВБП, 24-мес. ВБП ЧОО в зависимости от подтипа

Вторичные конечные точки	Частота нежелательных явлений всех степеней и 3–5 степеней, а также частота прекращения приема препарата (препаратов) из-за нежелательных явлений ОВ и ВБП в зависимости от подтипа мутации <i>BRAF</i>	Число пациентов, у которых пролголимаб был использован в первую и последующие линии терапии Число пациентов с меланомой кожи, меланомой слизистых оболочек и увеальной меланомой, получающих терапию пролголимабом
--------------------------	---	---

Распространенность мутаций в гене *BRAF* и других молекулярно-генетических изменений

Оценка распространенности мутаций в генах *BRAF* V600, *CKIT*, *NRAS*, экспрессии PD-L1 проводилась только по данным исследования FORA, где пациенты получали лекарственную терапию вне зависимости от молекулярно-генетических характеристик и это исследование не ограничивалось включением пациентов только с мутацией в гене *BRAF* (в отличие от исследования ADMIRE).

В исследование FORA было включено 698 взрослых пациентов обоего пола с морфологически подтвержденной неоперабельной и/или метастатической меланомой, соответствовавших критериям включения. Средний возраст составил $62,9 \pm 12,7$ лет (Медиана 62,00 [52,00; 69,00] года, от 18 до 94 лет), при этом более 50 % в возрасте старше 60 лет. Пациенты с меланомой кожи и меланомой без выявленного первичного очага (ВПО) составили 90,5% (n=632), увеальная и меланома конъюнктивы — 6,5% (n=45), меланома слизистой локализации — 3,0% (n=21).

Получены следующие молекулярно-генетические характеристики среди всех пациентов (пациенты с меланомой кожи и без ВПО, слизистой и увеальной локализации (Рисунок 1).

Мутация в гене *BRAF* V600 была определена у 601 пациента (среди всех пациентов: пациенты с меланомой кожи и без ВПО, слизистой и увеальной локализации), из них *BRAF* V600 встречалась у 210 пациентов, что составило 34,9%, у 391 (65,1%) мутация *BRAF* V600 не была выявлена. У 169 (80,5%) пациента мутация в гене *BRAF* была определена до начала терапии, у 41 после начала терапии (19,5%).

Мутация *c-KIT* была определена у 121 пациента, из них *c-KIT* встречалась у 3 из 121 пациентов (2,5%). У 118 (97,5%) мутация *c-KIT* не была выявлена.

Мутация *NRAS* была определена у 65 пациентов, из них мутация *NRAS* встречалась у 12 пациентов, (18,5%). У 53 (81,5%) мутация *NRAS* не была выявлена.

Экспрессия PD-L1 определялась у 27 пациентов, из которых была выявлена у 12 пациентов, (44,4%). У 15 (55,6%) экспрессия PD-L1 не была выявлена.

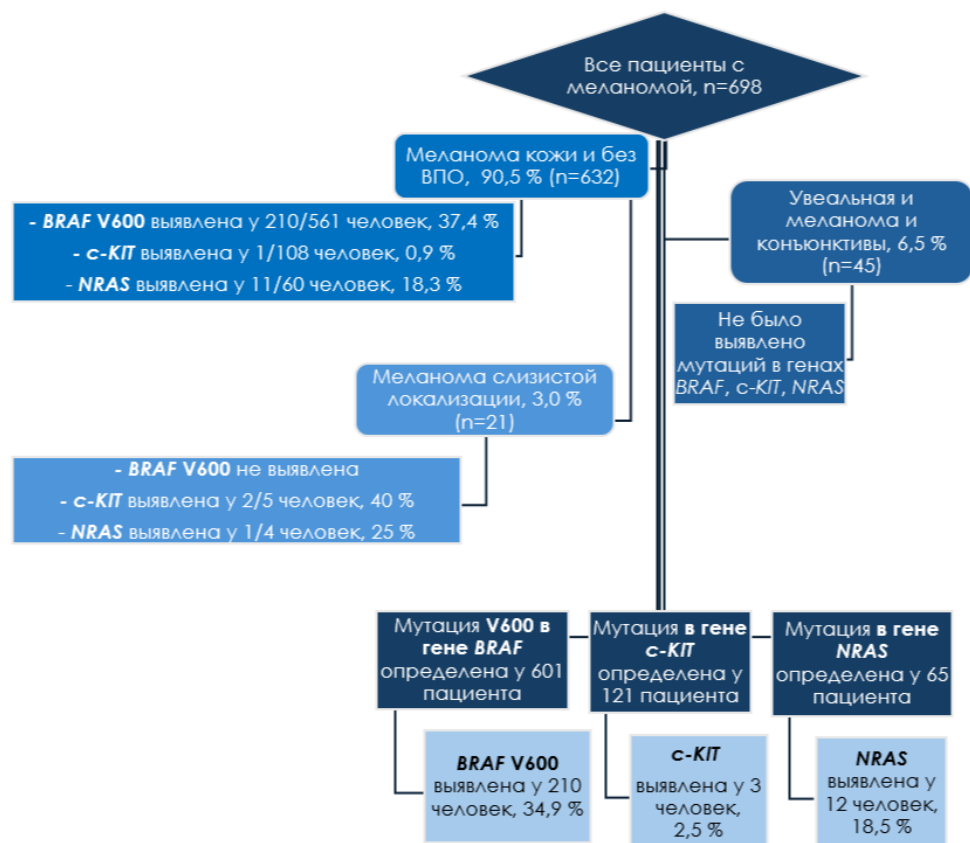


Рисунок 1 – Молекулярно-генетические характеристики среди всех пациентов, включенных в исследование (получающих иммунотерапию анти- PD1)

Оценка распространенности подтипов мутации *BRAF* V600 проводилась на объединенной популяции пациентов из исследований. Пациенты были сопоставимы по полу, уровню ЛДГ, различались по возрасту, наличию метастазов в ГМ, общему состоянию по шкале ECOG. Выборка состояла из 210 взрослых пациентов, получавших терапию пролголимабом, которые имели мутацию в гене *BRAF* V600 из исследования FORA. Мутация в гене *BRAF* была определена у 561 (88,8%) из 632 пациентов с меланомой кожи и меланомой без ВПО, получавших терапию пролголимабом, из них у 210 мутация была выявлена. А также в анализ были включены 382 пациента, соответствовавших критериям, с мутацией в гене *BRAF* V600, получавших ингибиторы *BRAF*/ +/-*MEK* по данным ретроспективного исследования ADMIRE. Таким образом, в анализ суммарно вошло 592 пациента с мутацией в гене *BRAF* из двух исследований. Средний возраст пациентов составил $52,05 \pm 15,3$ года (Медиана 54 [42; 62] года, от 18 лет до 82 лет).

Среди мутаций была проведена оценка распространенности подтипов: V600E, V600R, V600D, или V600K. Подтип мутации не был определен у 116 (19,8%) пациентов, что связано с особенностями использования модели тестирования без различий спецификации V600E или V600K. Среди V600 мутаций наиболее часто встречалась V600E (426 пациентов (72%)), далее в 6,4% – V600K, 0,5% – V600R, и 0,3% – V600D. А также мутации nonV600, II класса – 0,3%.

Низкий процент мутаций 2 класса можно объяснить методикой тестирования. Не было выявлено различий в зависимости от локализаций первичной меланомы и подтипа мутации. Пациенты с выявленной мутацией V600E были более молодого возраста, чем пациенты с V600K (52,5 [42,00; 62,00] против 59,5 [46,00; 66,5], $p=0,026$).

Эффективность лекарственной терапии у пациентов с метастатической меланомой на основании результатов рандомизированных исследований: сетевой метаанализ сравнения эффективности первой линии лекарственной терапии неоперабельной и/или метастатической меланомы у пациентов с мутацией в гене *BRAF*

Сеть доказательств для ОВ (Рисунок 2) включает 12 РКИ и 14 опций терапии с данными по 3004 событиям для 5019 пациентов, сеть для ВБП (Рисунок 3) включает 10 РКИ и 13 опций терапии с данными по 2831 событиям ВБП для 4130 пациентов. Для 10 РКИ были данные по ОВ и ВБП, для BRIM-3 и KEYNOTE-006 – только по ОВ. Из 14 уникальных опций терапии, включенных в обе сети только для одной (PEMBRO) не было данных по ВБП. В работу были взяты наиболее последние публикации, отражающие результаты.

Большинство исследований являются гомогенными по возрасту, полу, доле пациентов с повышенным ЛДГ, с ECOG 1 или больше и с отсутствием отдаленных метастатических очагов (с неоперабельной меланомой), за исключением KEYNOTE-006, и BRIM-3, в котором было сравнительно больше пациентов с повышенным ЛДГ.

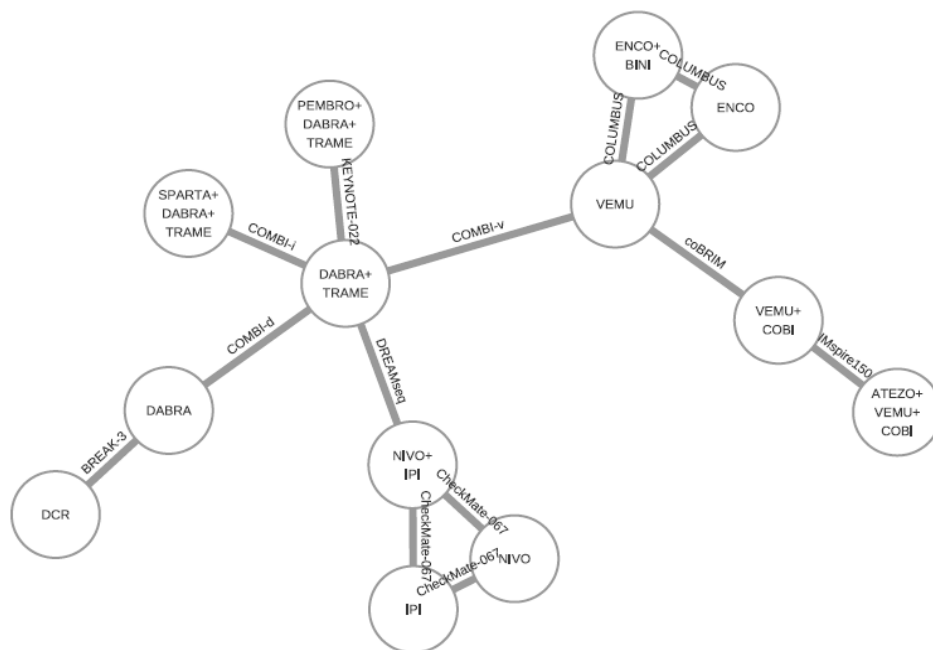


Рисунок 2 – Сеть доказательств для общей выживаемости

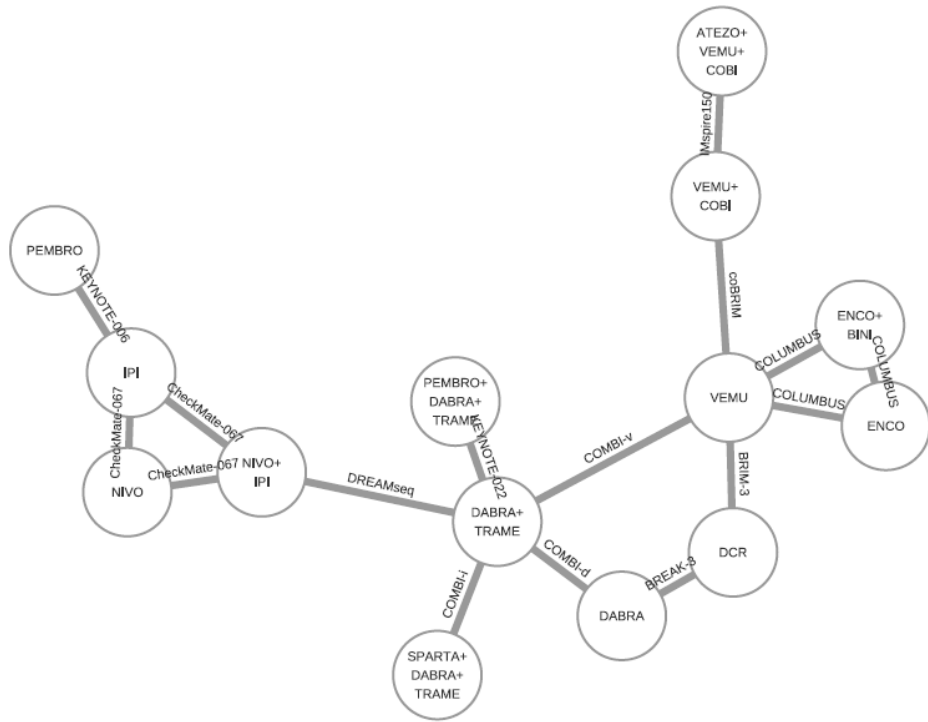


Рисунок 3 – Сеть доказательств для выживаемости без прогрессирования

Для представления результатов сетевого метаанализа в качестве референсного исследования было выбрано исследование COLUMBUS, поскольку в нем было наибольшее число пациентов, относительно свежие данные (опубликованы в 2022 г.) с максимальным периодом наблюдения более 6 лет и исходными характеристиками пациентов, близкими к средним по обеим сетям. На рисунке 4 представлена оценка ОВ и ВБП для всех опций терапии для популяции исследования COLUMBUS.

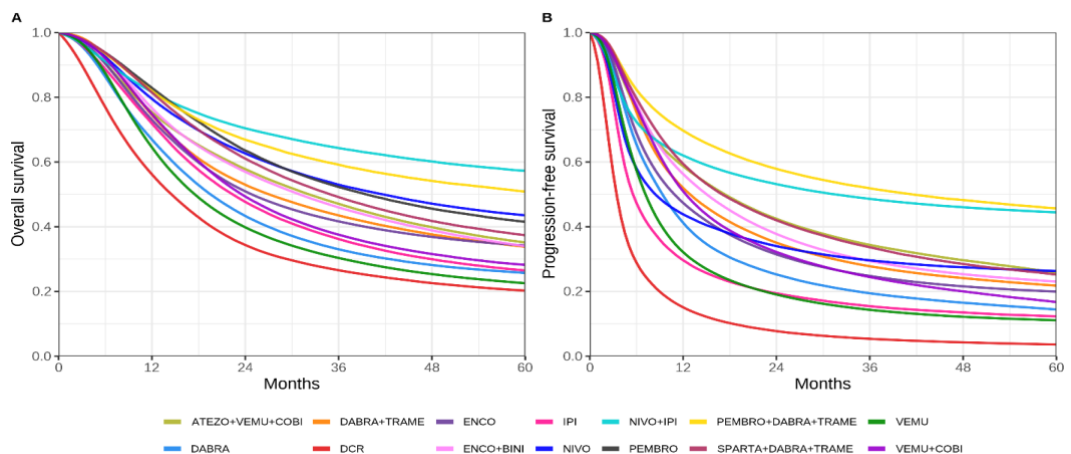
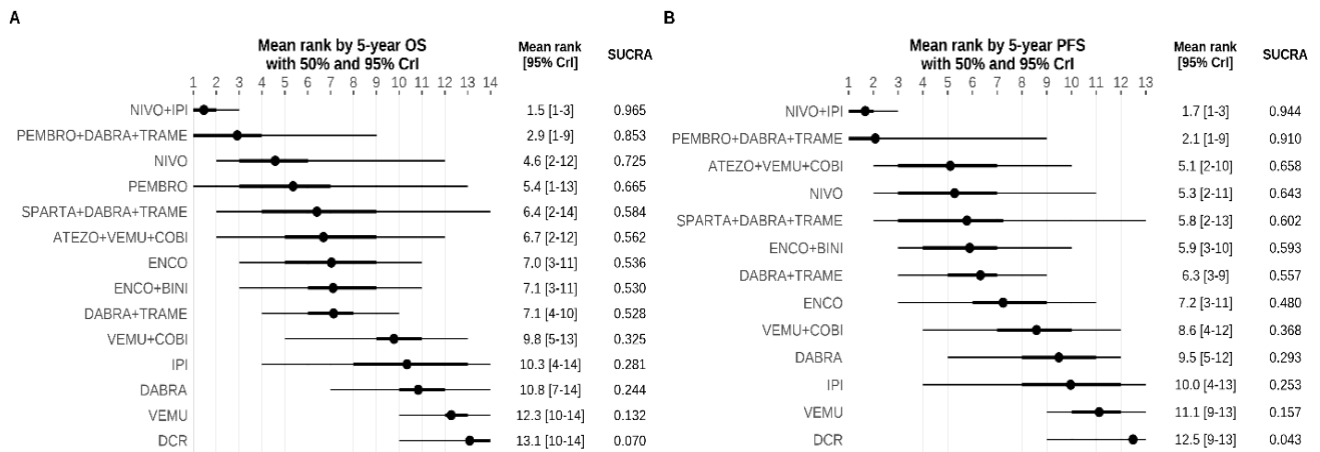


Рисунок 4 – Оценка общей выживаемости (A) и выживаемости без прогрессирования (B) для всех опций терапии для популяции исследования COLUMBUS

В 5 лет ОВ варьируется от 20% (95% CrI 13, 29) для дакарбазина (DCR) до 57% (95% CrI 41, 72) для NIVO+IPI, ВБП – от 4% (95% CrI <1, 20) для DCR до 46% (95% CrI 15, 75) для PEMBRO+DABRA+TRAME.

Ранжирование опций терапии, включенных в метаанализ по ОВ и ВБП, основывалось на показателе SUCRA, который отражает вероятность того, что данная опция терапии является наилучшей по сравнению со всеми остальными по ОВ и ВБП в 5 лет. Результат представлен на рисунке 5. NIVO+IPI имеет наибольшее значение SUCRA как для 5-летней ОВ (0.97), так и для 5-летней ВБП (0.94), PEMBRO+DABRA+TRAME занимает второе место (0.85 и 0.91, соответственно). Таким образом, с вероятностью в 97% для 5-летней ОВ и 94% для 5-летней ВБП комбинация ниволумаб + ипилимумаб является наилучшей опцией среди всех включенных в анализ опций для пациентов с мутацией в гене *BRAF*. Для ОВ монотерапия анти-PD1 NIVO (0.73) и PEMBRO (0.67) являются следующими по предпочтительности опциями.



Жирная линия – 50% CrI, тонкая – 95% CrI.

Рисунок 5 – Ранжирование опций терапии (SUCRA) для 5-летней ОВ (А) и 5-летней выживаемости без прогрессирования (В)

Оценка разницы в общей выживаемости за 1, 2, 3 года и 5 лет для каждой опции терапии по сравнению с ниволумабом (монотерапией анти-PD1) представлена на рисунке 6. Опции терапии отсортированы по убыванию оценки ОВ в соответствующей точке.

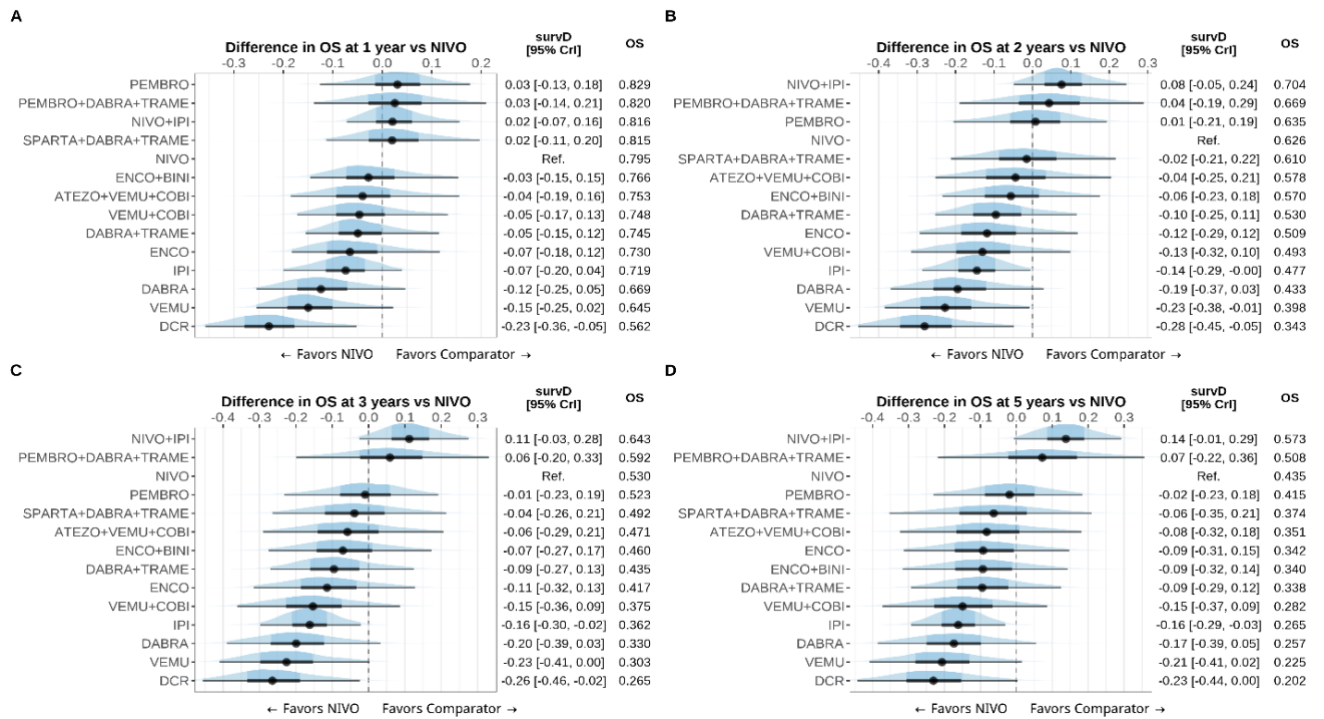


Рисунок 6 – Разница в общей выживаемости для всех опций терапии по сравнению с NIVO в популяции исследования COLUMBUS за 1 (A), 2 (B), 3 (C) года и 5 (D) лет

SurvD (95% CrI) – медиана апостериорного распределения для разницы в ОБ по сравнению с NIVO с 95% Байесовским ДИ; OS – медиана апостериорного распределения выживаемости; Ref. – референсный рукав.

Мы получили данные, что в отношении однолетней ОБ все опции терапии близки между собой за исключением худших результатов для монотерапии ИПК *BRAF*, дакарбазина и ипилимумаба. К 5 годам преимущество комбинированной иммунотерапии ниволумаб + ипилимумаб становится более выражено, за которой следует монотерапия анти-PD1, которая превосходит остальные опции терапии (за исключением комбинации PEMBRO+DABRA+TRAME, но оценка самой разницы выживаемости является менее точной (широкий доверительный интервал, а также 2-я фаза исследования)).

Также на рисунке 7 представлена оценка разницы в ВВП за 1, 2, 3 года и 5 лет для всех опций терапии.

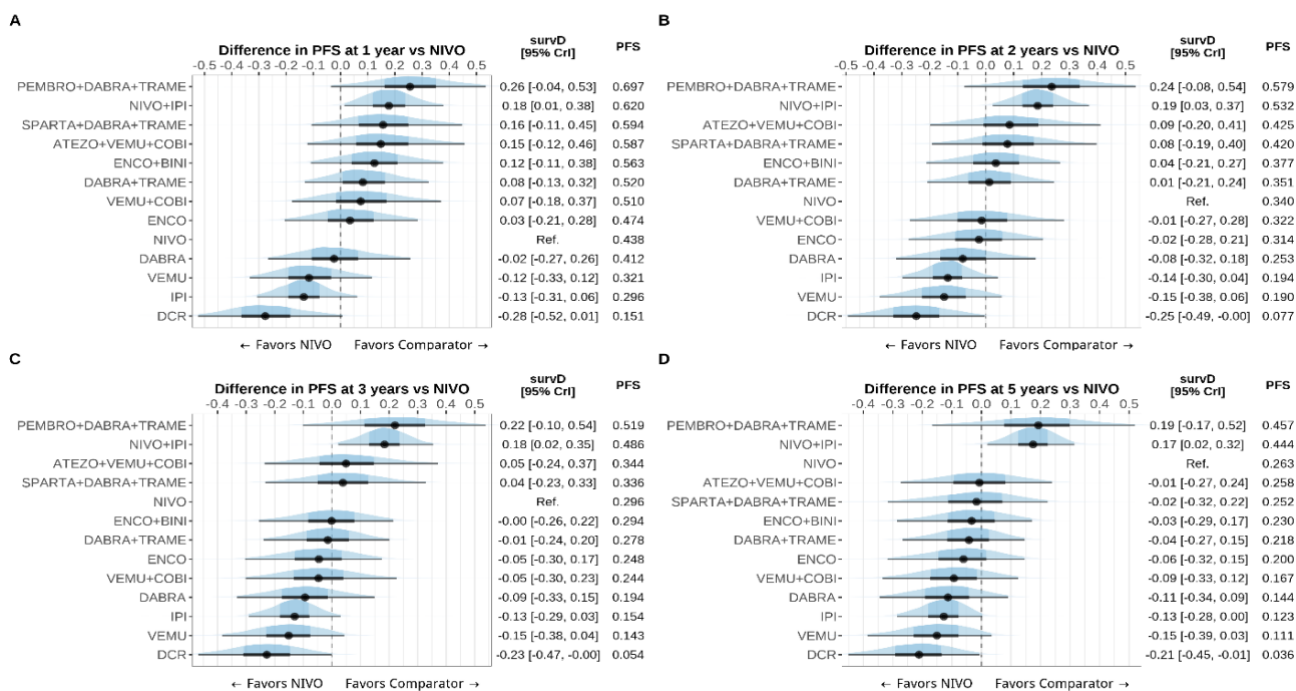


Рисунок 7 – Разница в выживаемости без прогрессирования для всех опций терапии по сравнению с NIVO в популяции исследования COLUMBUS в 1 (A), 2 (B), 3 (C) и 5 (D) лет

SurvD (95% CrI) – медиана апостериорного распределения для разницы в ОВ по сравнению с NIVO с 95% Байесовским ДИ; OS – медиана апостериорного распределения выживаемости; Ref. – референсный рукав.

Проведенный нами метаанализ демонстрирует преимущество в общей выживаемости у пациентов с метастатической и/или неоперабельной меланомой с мутацией в гене *BRAF* (без метастатического поражения головного мозга, вне зависимости от характеристик (ЛДГ, ECOG и др.) при использовании иммунотерапии (монотерапии анти-PD1 или комбинированной анти-PD1 + анти-CTLA-4) при длительном периоде (2, 3 года и 5 лет), что является важным практическим выводом, который поможет определять тактику лечения пациентов. Необходимо отметить это первый и единственный в мире метаанализ РКИ, который включает в себя все опции лекарственной терапии у пациентов именно в подгруппе с мутацией в гене *BRAF*.

Эффективность лекарственной терапии у пациентов с метастатической меланомой в рутинной клинической практике

Целью этой части исследования являлась оценка эффективности и переносимости различных вариантов лекарственной терапии у пациентов с метастатической меланомой (преимущественно с мутацией в гене *BRAF*) в рутинной клинической практике в Российской Федерации, а также разработка алгоритма выбора лекарственной терапии у пациентов на основании полученных данных. Так как вопросу выбора первой линии и последовательности лекарственной терапии пациентов с метастатической меланомой посвящено определенное количество РКИ II–III фазы, и с учетом этого проведение и анализ наблюдательных

исследований не изменит ничего с точки зрения доказательной медицины, то мы решили сконцентрироваться на основных нерешенных к настоящему времени вопросах и провести собственные исследования.

Многоцентровое ретроспективное исследование эффективности и переносимости таргетной терапии в рутинной клинической практике в Российской Федерации (ADMIRE)

В исследовании было скринировано 419 пациентов из 12 клиник в Российской Федерации, из которых 382 пациента (91,2%) соответствовали всем критериям включения и не имели критериев исключения и были включены в анализ. Датой первой регистрации после получения всех разрешений стало 8 октября 2018 года, а датой последней регистрации данных пациента – 27 апреля 2019 года. Средний возраст пациентов составил $49,0 \pm 13,4$ года (диапазон: от 18 до 79 лет). Пациенты были разделены на две подгруппы в зависимости от типа таргетной терапии: монотерапия ингибиторами *BRAF* (ИПК BRAF) (n=171) и комбинированная таргетная терапия ИПК BRAF и MEK (n=211). Характеристики представлены в таблице 2. Обращает внимание, что в нашем исследовании 14 пациентов имели общее состояние по шкале ECOG 3–4, а 32 пациента – ECOG 2, что соответствует критериям невключения таких пациентов в клинические исследования, тогда как в нашем исследовании (рутинной клинической практике) эти пациенты также получали противоопухолевую терапию.

Наиболее распространенной мутацией подтипа *BRAF* V600 была мутация V600E (89,9%); в исследование также были включены другие редкие подтипы мутаций (V600K, V600D, V600R и другие).

Таблица 2 – Характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметр		Все пациенты, n=382	Тип таргетной терапии	
			ИПК BRAF, n=171	ИПК BRAF + ИПК MEK, n=211
Средний возраст, лет		49,0±13,4 года (18–79 лет)	49,2±13,3 года (18,6–79,9 лет)	48,7±13,5 года (19,8–79,9 лет)
Пол	Мужчины	171/382 (44,8 %)	79/171 (46,2 %)	92/171 (53,8 %)
	Женщины	211/382 (55,2 %)	92/211 (43,6 %)	119/211 (56,4 %)
Вариант мутации <i>BRAF</i> V600, n (%)	Е	284 (89,9 %)	125 (88,7 %)	159 (90,9 %)
	К	23 (7,3 %)	12 (8,5 %)	11 (6,3 %)
	Д	2 (0,6 %)	1 (0,7 %)	1 (0,6 %)
	R	3 (0,9 %)	1 (0,7 %)	2 (1,1 %)
Вариант мутации <i>BRAF</i> V600, n (%)	Другие	4 (1,3 %)	2 (1,4 %)	2 (1,1 %)
	Все доступные данные о подтипе мутации <i>BRAF</i>	316 (82,7 %)	141	175

	Мутация V600 без уточнения	66 (12,3 %)		
Общее число органов с метастазами на момент начала таргетной терапии	1	82 (21,5 %)	39 (22,8 %)	43 (20,4 %)
	2	108 (28,3 %)	38 (22,2 %)	70 (33,2 %)
	3	91 (23,8 %)	49 (28,7 %)	42 (19,9 %)
	4	58 (15,2 %)	24 (14,0 %)	34 (16,1 %)
	5 и более	43 (11,3 %)	21 (12,3 %)	22 (10,4 %)
	Суммарно	382 (100,0 %)	171 (100,0 %)	211 (100,0 %)
Наличие метастазов в головном мозге	Присутствуют	200 (52,4 %)	82 (48,0 %)	118 (55,9 %)
	Суммарно	382 (100,0 %)	171 (100,0 %)	211 (100,0 %)
Наличие неврологической симптоматики	Присутствует	38 (11,0 %)	12 (7,9 %)	26 (13,5 %)
	Суммарно	345 (100,0 %)	152 (100,0 %)	193 (100,0 %)
Проведение лучевой терапии по поводу неоперабельной метастатической меланомы кожи	Не проводилась	271 (70,9 %)	129 (75,4 %)	142 (67,3 %)
	Весь головной мозг	24 (6,3 %)	10 (5,9 %)	14 (6,6 %)
	Локальная (гамма-нож / кибер-нож)	87 (22,8 %)	32 (18,7 %)	55 (26,1 %)
	Суммарно	382 (100,0 %)	171 (100,0 %)	211 (100,0 %)
Хирургическое лечение метастатической меланомы	Проводилось	107 (28,0 %)	49 (45,8 %)	58 (54,2 %)
	Суммарно	382 (100,0 %)	171 (100,0 %)	211 (100,0 %)
Уровень ЛДГ	Норма	118 (57,8 %)	53 (63,9 %)	65 (53,7 %)
	До 2 ВГН	61 (29,9 %)	19 (22,9 %)	42 (34,7 %)
	2-4 ВГН	15 (7,4 %)	6 (7,2 %)	9 (7,4 %)
	Более 4 ВГН	10 (4,9 %)	5 (6,0 %)	5 (4,1 %)
	Суммарно	204 (100,0 %)	83 (100,0 %)	121 (100,0 %)

В зависимости от линии таргетной терапии пациенты распределились следующим образом: 59% (n=225) пациентов получали ТТ в качестве терапии первой линии, 23% (n=88) – второй линии и 18 % (n=69) – третьей линии или выше. Большинство пациентов (61,3%) получали комбинированную терапию (дабрафениб (Д) плюс траметиниб (Т) или вемурафениб (В) плюс кобиметиниб (К)) в качестве терапии первой линии, 55,7% – второй линии и 34,8% – третьей или более линии лечения.

Анализ данных по подтипу *BRAF* V600 показал, что для 284 пациентов выявлялась мутация V600E, тогда как для 32 пациентов мутации были другого подтипа (D, K, R и др.). Сравнение кривых общей выживаемости с помощью лог-ранг теста выявило наличие статистически значимых отличий между двумя этими подгруппами пациентов (p=0,0268) (Рисунок 8).

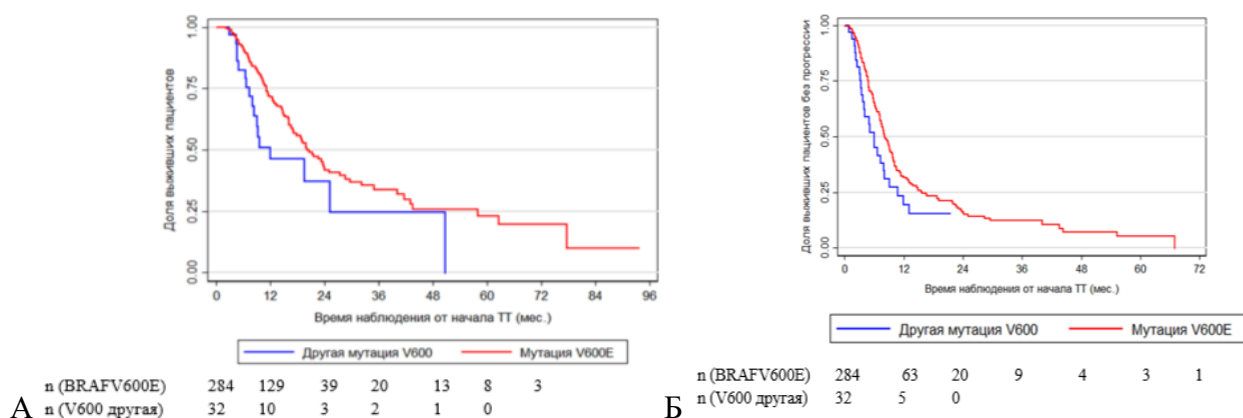


Рисунок 8 – Общая выживаемость ($p=0,0268$) (А) и выживаемость без прогрессирования ($p=0,0481$) (Б) пациентов с различными мутациями *BRAF* V600 (V600E против другие редкие V600 мутации)

Медиана ОВ была выше у пациентов с подтипом мутации *BRAF* V600E (20,5 мес. (95% ДИ, 17,1;24,0)) по сравнению с другими мутациями *BRAF* V600 (11,9 мес. (95%ДИ, 8,0; -)) (ОР 0,57 (95%ДИ, 0,34; 0,94), а 24-мес. ОВ составила 43% (34,7-51,0) по сравнению с 36,8% (15,7 – 58,3), соответственно (ОР 0,57 (0,34-0,94), $p = 0,0268$).

Медиана ВБП была выше у пациентов с подтипом мутации в гене *BRAF* V600E (8,1 мес. (95%ДИ 7,4; 9,2)) по сравнению с другими мутациями *BRAF* V600 (6,0 мес. (95% ДИ 3,4; 8,1)).

Анализ данных ОВ среди пациентов, получавших таргетную терапию (ТТ) в разные линии выявил статистически значимые различия между подгруппами ($p=0,0446$) (Рисунок 9).

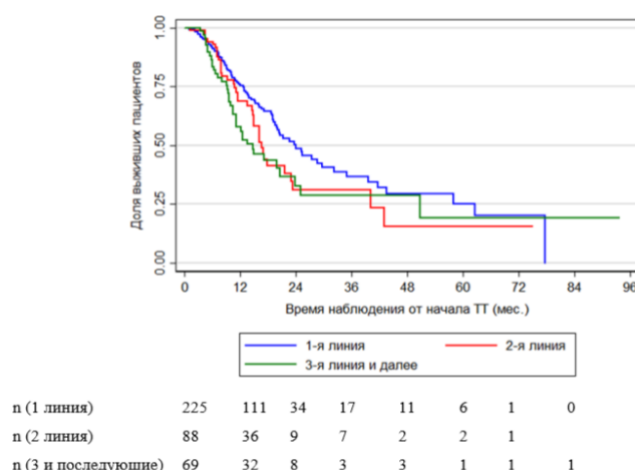


Рисунок 9 – Общая выживаемость в зависимости от очередности линии ТТ ($p=0,0446$)

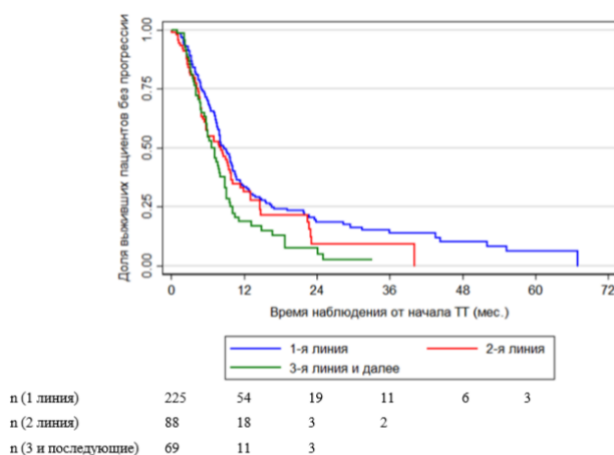
С медианой ОВ для первой линии терапии – 24,0 мес. (95% ДИ 19,8; 32,1), для второй линии терапии – 16,6 мес. (95% ДИ 14,6; 23,0) и для третьей и более – 14,7 мес. (95% ДИ 10,5; 23,8), соответственно (Таблица 3).

Таблица 3 – Показатели общей выживаемости в зависимости от очередности линии ТТ

Очередность	Число пациентов	Показатели выживаемости, 95 % ДИ		ОР (95 % ДИ)	
		Медиана, мес.	Однолетняя выживаемость, %	Двухлетняя выживаемость, %	
1-я линия	225	24,0 (19,8; 32,1)	75,2 (68,2; 80,9)	50,2 (40,8; 58,9)	Реф.
2-я линия	88	16,6 (14,6; 23,0)	68,9 (56,3; 78,5)	31,2 (17,7; 45,7)	1,33 (0,91; 1,94)
3-я линия	69	14,7 (10,5; 23,8)	57,8 (44,4; 69,1)	32,7 (18,8; 47,2)	1,58 (1,08; 2,32)
Все пациенты	382	20,0 (17,1; 23,8)	70,3 (64,9; 75,1)	42,5 (35,5; 49,3)	-

Обращают на себя внимание 24-мес. показатели общей выживаемости значительно более низкие, чем в регистрационных исследованиях. Это, вероятно, связано с характеристикой пациентов, включенных в исследование реальной клинической практики (метастатическое поражение головного мозга, статус по шкале ECOG более 2 и др.).

Анализ данных ВБП показал, что наибольшая ВБП также наблюдалась среди пациентов 1-й линии ТТ ($p=0,0073$) (Рисунок 10). Медиана ВБП среди пациентов 1й линии составила 8,7 месяцев, тогда как среди пациентов 2-й и 3-й линии она была 8,2 мес. (ОР 1,22, 95% ДИ, 0,92 – 1,63) и 7,1 мес. (ОР 1,59, 95% ДИ 1,18 – 2,15), соответственно. 24-мес. ВБП составила 18,6 мес. (95% ДИ 12,8 – 25,3), 9,3 мес. (95% ДИ 2,8 – 20,7) и 7,6 мес. (95% ДИ 2,3 – 17,3) для каждой линии, соответственно.

**Рисунок 10** – Выживаемость без прогрессирования в зависимости от очередности линии ТТ ($p=0,0073$)

Как показатели ВБП, так и ОВ значимо выше среди пациентов 1й линии ТТ, по сравнению с другими линиями терапии, что сохраняется и через 24 мес. наблюдения.

Анализ данных по ответу на таргетную терапию в зависимости от типа ТТ показал, что наилучшие показатели наблюдались среди пациентов, находящихся на комбинированном лечении ($p=0,004$) (Таблица 4). Различий по частоте ответа между терапией: дабрафениб+траметиниб и вемурафениб+кобиметиниб получено не было ($p>0,05$).

Таблица 4 – Эффективность таргетной терапии в зависимости от варианта (комбинация против монотерапия)

Параметр эффективности	Результат	Все пациенты	Монотерапия	Комбинация
Наилучший ответ на терапию	Прогрессирование	52 (13,6 %)	31 (18,1 %)	21 (10,0 %)
	Стабилизация	101 (26,4 %)	54 (31,6 %)	47 (22,3 %)
	Частичный ответ	196 (51,3 %)	76 (44,4 %)	120 (56,9 %)
	Полный ответ	33 (8,7 %)	10 (5,9 %)	23 (10,8 %)
	Суммарно	382 (100,0 %)	171 (100,0 %)	211 (100,0 %)
	Р	0,004		
Частота объективного ответа на терапию	Частичный + полный ответ	229/382 (60,0 %)	86/171 (50,3 %)	143/211 (67,8 %)
	Р	0,001		

В зависимости от очередности линии ТТ статистически значимых различий не выявлено ($p>0,05$) (Таблица 5). Что еще раз подтверждает понимание о том, что таргетная терапия с точки зрения возможности достижения объективного эффекта применима и в первую линию терапии, и в последующие.

Таблица 5 – Эффективность таргетной терапии в зависимости от линии лечения

Параметр эффективности	Результат	Все пациенты	1-я линия	2-я линия	3-я линия и далее
Наилучший ответ на терапию	Прогрессирование	52 (13,6 %)	32 (14,2 %)	14 (15,9 %)	6 (8,7 %)
	Стабилизация	101 (26,4 %)	51 (22,7 %)	24 (27,3 %)	26 (37,7 %)
	Частичный ответ	196 (51,3 %)	120 (53,3 %)	41 (46,6 %)	35 (50,7 %)
	Полный ответ	33 (8,7 %)	22 (9,8 %)	9 (10,2 %)	2 (2,9 %)
	Суммарно	382 (100,0 %)	225 (100,0 %)	88 (100,0 %)	69 (100,0 %)
	Р	0,122			
Частота объективного ответа на терапию	Частичный + полный ответ	229/382 (60,0 %)	142/225 (63,1 %)	50/88 (56,8 %)	37/69 (53,6 %)
	Р	0,294			

Также стоит отметить, что наибольшие и статистически значимые отличия в ответе между монотерапией и комбинацией наблюдались среди пациентов первой линии терапии ($p=0,010$). Различий по частоте ответа среди пациентов 1й, 2й и 3й линии между терапией дабрафениб+траметиниб и вемурафениб+кобиметиниб получено не было ($p>0,05$).

Оценка эффективности повторного назначения таргетной терапии при метастатической меланоме с мутацией в гене *BRAF*

В окончательный анализ исследования ADMIRE было включено 382 пациента с метастатической и/или неоперабельной меланомой с мутацией в гене *BRAF*, среди которых достоверно известно, что у 50 пациентов таргетная терапия использовалась дважды по показанию метастатическая и/или неоперабельная меланома.

Медиана общей выживаемости составила 13,2 мес. (95 % ДИ, 10,5–НД), 24-мес. ОВ составила 34, 7мес. (95% ДИ, 14,6 – 55,9). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 5,0 мес. (95 % ДИ, 2,5–7,0), а 24-мес. ВБП – 11,4% (95% ДИ 3,9 – 23,5) (Рисунок 11).

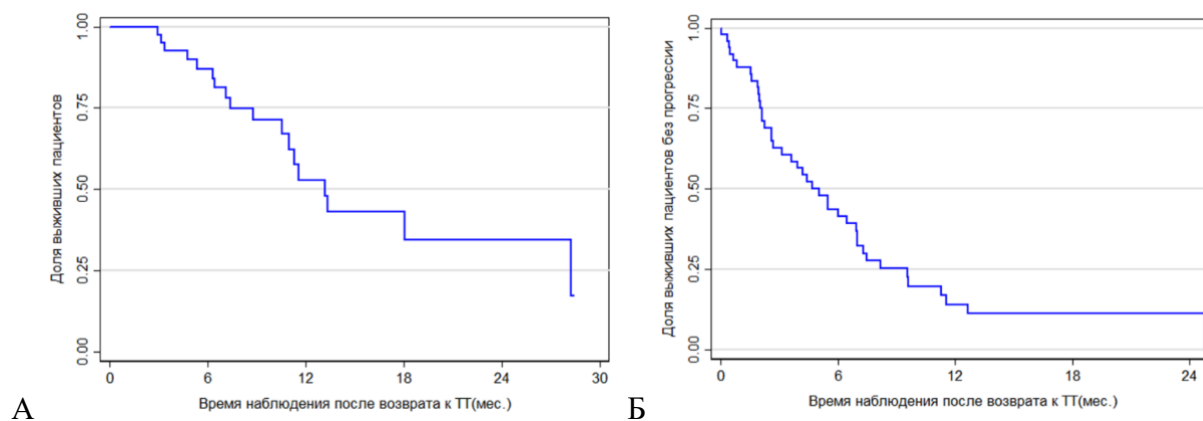


Рисунок 11 – Общая выживаемость (А) и выживаемость без прогрессирования (Б) среди пациентов, у которых был возврат к таргетной терапии

Медиана общей выживаемости составила 13,2 мес. (95% ДИ 10,5 – НД), однолетняя выживаемость 53,0% (95% ДИ 32,4; 70,0), двухлетняя – 34,7% (95%ДИ 14,6; 55,9).

Медиана ВБП составила 5,0 мес. (95%ДИ 2,5; 7,0), 12-мес. ВБП 14,3% (95% ДИ 5,6; 26,8) и 24-мес. ВБП – 11,4% (95% ДИ 3,9; 23,5).

Необходимо отметить, что среди 50 пациентов с возвратом к ТТ, подавляющее большинство возвращалось к комбинированному лечению дабрафениб+траметениб: 43 пациента (86,0 %) и 7 пациентов к монотерапии дабрафенибом.

Оценка прогностических факторов, ассоциированных с общей выживаемостью при использовании таргетной терапии

Был проведен анализ влияния различных факторов на ОВ пациентов различной линии таргетной терапии. Было проведено построение регрессионной модели Кокса. В качестве факторов модели были рассмотрены тип таргетной терапии (монотерапия=0 или комбинация=1), пол (М=1), возраст пациента, наличие метастазов в головной мозг, хирургическое лечение, число органов с метастазами, исходный уровень ЛДГ, а также

проведение иммунотерапии (референс – отсутствие иммунотерапии ИКТИ в любой линии). Для каждого фактора была проведена оценка отношения рисков (Hazard Ratio, HR, ОР), а также 95% доверительный интервал (ДИ) для ОР. На первом этапе анализа было проведено построение однофакторных моделей. На втором этапе было проведено построение многофакторной регрессионной модели Кокса.

Анализ по всем пациентам показал, что статистически значимыми факторами, которые имели ассоциацию с общей выживаемостью, оказались пол (у лиц мужского пола риск смерти выше в 1,54 раза) ($p=0,008$), уровень ЛДГ (при увеличении ЛДГ более 2 ВГН риск увеличивался в 2,73 раза), число органов с метастазами (при увеличении на 1 орган риск увеличивался в 1,23 раза) ($p<0,001$), а также проведение ИТ до либо после ТТ (при проведении ИТ как до, так и после ТТ риск смерти снижался) (Рисунок 12). Другие факторы не имели статистически значимой связи с общей выживаемостью пациентов ($p>0,05$).

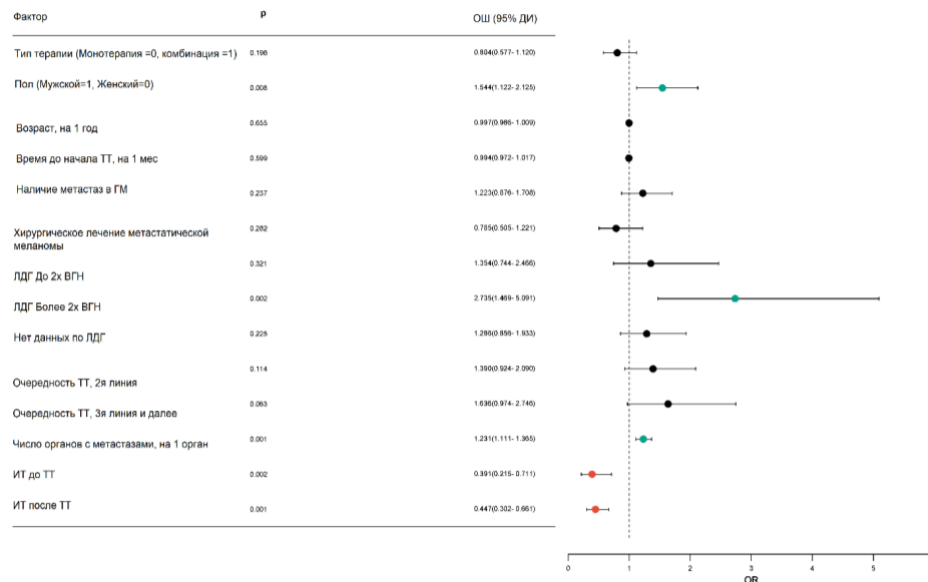


Рисунок 12 – Результаты построения многофакторной регрессионных моделей Кокса для данных по общей выживаемости от даты начала ТТ среди всех пациентов (164 события)

Аналогично был проведен анализ общей выживаемости отдельно для пациентов в каждой из линий ТТ.

При многофакторном анализе среди пациентов первой линии статистически значимыми факторами оказались: пол (у лиц мужского пола риск смерти выше в 1,41 раза) ($p=0,010$), наличие метастазов в ГМ увеличивало риск в 1,80 раз ($p=0,018$). Другие факторы не имели статистически значимой ассоциации с общей выживаемостью пациентов первой линии терапии ($p>0,05$). При многофакторном анализе среди пациентов второй линии статистически значимыми факторами оказались: наличие хирургического лечения метастатической меланомы,

которое снижало риски в 2.46 раз ($p=0,044$), уровень ЛДГ более 2 ВГН увеличивал риск смерти в 7,70 раз ($p=0,012$), число органов с метастазами, при увеличении на 1 орган риск смерти увеличивался в 1,4 раза ($p=0,003$) и проведение ИТ снижало риск в 5 раз ($p=0,009$). Однако ввиду малого размера выборки была получена высокая неопределенность в оценке величины эффекта для различных факторов модели. Другие факторы не имели статистически значимой ассоциации с общей выживаемостью пациентов ($p>0,05$). При однофакторном анализе для пациентов третьей линии статистически значимым фактором модели оказалось только проведение иммунотерапии. По всей видимости, это является следствием малой выборки в данной подгруппе пациентов.

Анализ параметров безопасности (переносимость таргетной терапии в рутинной практике)

В исследовании ADMIRE было зарегистрировано 418 эпизодов НЯ у 147 пациентов (38,4%). Самыми частыми НЯ были лихорадка (11,7%), слабость (7,6%), макуло-папулезная сыпь (10,4%). Среди всех зарегистрированных НЯ максимальная тяжесть степени 5 была выявлена у одного пациента (инсульт у пациента 10013КСС, приведший к смерти). У 9 пациентов (2,4% максимальная тяжесть НЯ была степени 4, у 40 пациентов (10,4%) отмечалась максимальная тяжесть степени 3, у 47 пациентов (12,3%) – степени 2 и у 45 пациентов (11,8%) – степени 1. Большая часть зарегистрированных НЯ завершилось выздоровлением пациентов (281 эпизод или 67,2%). Один эпизод НЯ завершился смертью пациента (инсульт у пациента 10013КСС, приведший к смерти), 8 эпизодов (1,9%) привели к необходимости госпитализации пациентов и 9 эпизодов (2,2%) привели к стойкой или выраженной нетрудоспособности / инвалидизации. Новой информации по уже известным из РКИ НЯ получено не было.

Многоцентровое проспективное исследование оценки эффективности и переносимости анти-PD1 иммунотерапии (прлголимаб) в рутинной клинической практике в Российской Федерации (FORteca Real practice Assessment, FORA).

В финальный анализ включены 693 пациента. Срез базы данных проводился 28.10.2023.

Средний возраст составил $62,9 \pm 12,7$ лет (Медиана 62,00 [52,00; 69,00] года, от 18 до 94 лет), при этом более 50% – в возрасте старше 60 лет. По полу пациенты распределились следующим образом: 54,4% ($n=377$) составили женщины и 45,6% ($n=316$) мужчины. Подробные характеристики включенных пациентов представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Характеристика пациентов, включенных в наблюдательное исследование

Параметр	Число случаев ($n=693$), абс. (%)	
Пол	Женский	377 (54,4)
	Мужской	316 (46,6)
Локализация первичной опухоли	Меланома кожи	529 (76,3)

	Меланома без ВПО	99 (14,3)
	Меланома слизистых	33 (4,8)
	Увеальная меланома	32 (4,6)
Общее состояние по шкале ECOG	0	277/691 (40,1)
	1	374/691 (54,1)
	2	40/691 (5,8)
	3	0
	4	0
	нет данных	2/693 (0,3)
Уровень ЛДГ	Норма	306/469 (65,2)
	До 2 ВГН	130/469 (27,7)
	Более 2 ВГН	33/469 (7,1)
	Нет данных	224/693 (32,3)
Регионарные метастазы	Нет	225 (32,5)
	Есть	394 (56,9)
	Нет данных	74 (10,7)
Метастатическое поражение печени	Нет	423 (61,0)
	Есть	129 (18,6)
	Нет данных	141 (20,3)
Метастазы в ЦНС	Нет	475 (68,5)
	Есть	77 (11,1)
	нет данных	141 (20,3)
Количество метастазов в ЦНС	1	32 (5,8)
	2-5	25 (4,5)
	6-10	4 (0,7)
	более 10	14 (2,5)
	Не отмечено количество	2
Наличие сопутствующих заболеваний	Есть	241 (34,8)
	Аутоиммунные заболевания	35/693 (5,1)
	Заболевания мочеполовых путей	12/693 (1,7)
	Сердечно-сосудистые заболевания	172/693 (24,8)
	Заболевания органов дыхания	26/693 (3,8)
	Заболевания ЖКТ	10/693 (1,4)
	Сахарный диабет	40/693 (5,8)
	Вирус иммунодефицита человека	4/693 (0,6)
	Нет	452 (65,2)
Иммунотерапия до терапии пролголимабом	Есть	124/226 (54,9)
	Нет	102/226 (45,1)
Таргетная терапия до терапии пролголимабом	Есть	61/226 (27)
	Нет	165/226 (73)
Мутация в гене <i>BRAF</i>	Нет	389 (56,1)

	Есть	210 (30,3)
	Нет данных	94 (13,6)
Мутация в гене <i>KIT</i>	Нет	118 (17)
	Есть	3 (0,4)
	Нет данных	572 (82,5)
	Нет	53 (7,6)
Мутация в гене <i>NRAS</i>	Есть	12 (1,7)
	Нет данных	628 (90,6)

Пациенты с меланомой кожи (n=529) и меланомой без выявленного первичного очага (n=99) составили 90,6% (n=628), на долю пациентов с меланомой слизистой локализации пришлось 4,8% (n=33) и увеальной меланомой – 4,6% (n=32). Важный прогностический фактор – уровень лактатдегидрогеназы в сыворотке крови был определен более чем у половины пациентов 67,8% (n=469) и не был определен у 32,2% пациентов, что характеризует популяцию пациентов реальной практики. Пациенты получали пролголимаб как в рамках первой линии терапии – 65,9% (n=457), так и во вторую и последующие – 34,1% (n=236). До терапии пролголимабом 124 пациента ранее получали иммунотерапию ИКТИ и 61 пациент ранее получал таргетную терапию. Очень важно обратить внимание, 51 (21,6%) пациент (из 236) получил низкоэффективные варианты лекарственной терапии до пролголимаба – химиотерапию или терапию интерфероном. Сопутствующие заболевания (вносились только значимые заболевания по мнению врача) были зарегистрированы более чем у трети пациентов (34,8 %) и у части пациентов было несколько сопутствующих заболеваний.

В анализ эффективности популяции *Intention To Treat (ITT)* вошли 693 пациента; в анализ эффективности популяции *Per Protocol (PP)* вошли 559 пациентов. Медиана времени до наступления ответа – 14 недель. Частота объективного ответа для популяции *PP* составила 42% (n=235). Прогрессирование болезни было зарегистрировано у 26,7% (n=149) пациентов; стабилизация – у 31,3% (n=175) пациентов. Таким образом, при проведении терапии пролголимабом в реальной клинической практике удавалось достичь контроля над заболеванием у 73,3% пациентов с метастатической и/или неоперабельной меланомой вне зависимости от линии терапии и подтипа меланомы. Показана высокая эффективность терапии пролголимабом в качестве терапии первой линии с частотой объективного ответа 43,2%. При проведении терапии пролголимабом в качестве терапии четвертой линии чаще регистрировалось прогрессирование процесса (50%), чем среди пациентов 1й линии терапии 28,3% (p<0,05). При проведении ТТ до терапии пролголимабом частота объективного ответа нумерически ниже – 33,3%, чем при проведении первой линии терапии пролголимабом 43,2% (p=0,192).

В зависимости от локализации меланомы – прогрессирование регистрировалось чаще у пациентов с увеальной меланомой (n=13, 50%), чем у пациентов с меланомой без ВПО (25,6%, p=0,004), и чем у пациентов с меланомой кожи (24,7%, p=0,001).

При медиане наблюдения 12 мес. (0-36) медиана ВБП для всех пациентов (ITT популяция) вне зависимости от линии терапии составила 8 мес. (95 % ДИ, 6,537-9,463) (Рисунок 13), 6-мес. ВБП – 55%, 12-мес. ВБП – 41%.

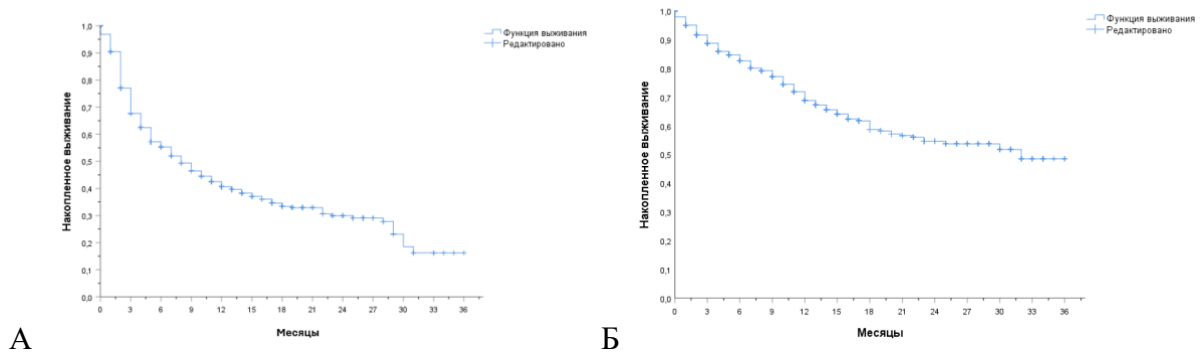


Рисунок 13 – Выживаемость без прогрессирования (А) и общая выживаемость (Б) для всех включенных пациентов вне зависимости от линии терапии

Медиана ОВ не была достигнута, 6-мес. ОВ – 82%, 12-мес. ОВ – 69%.

Медиана ОВ для 1й линии терапии не была достигнута, медиана ОВ для 2й линии составила 30 мес. (95% ДИ, 16,07-43,993) и 22 мес. (95% ДИ, 14,264-29,736) для 3й и последующих линий терапии, значимых различий получено не было, Log rank p=0.736.

Анализ эффективности терапии пролголимабом у пациентов с меланомой кожи и без выявленного первичного очага

В данный анализ было включено 511 пациентов (81,4% от всех пациентов с меланомой кожи и без ВПО), у которых был оценен ответ на терапию. ITT популяция составила 628 пациентов (Таблица 7). Объективный ответ был выше у пациентов с общим состоянием по шкале ECOG 0 и 1, без метастатического поражения печени.

Таблица 7 – Анализ эффективности терапии пролголимабом у пациентов с меланомой кожи и без ВПО с различными прогностическими факторами в зависимости от линии терапии

Характеристика/ факторы	Объективный ответ		Стабилизация		Прогрессирование		P	
	N	%	N	%	N	%		
<i>Все пациенты вне зависимости от линии терапии (n=511)</i>								
Уровень ЛДГ	Норма	114	47,5%	74	30,8%	52	21,7%	0,025
	Нет данных	53	33,5%	51	32,3%	54	34,2%	
	До 2х верхних границ нормы	48	50,5%	30	31,6%	17	17,9%	

	Выше 2х верхних границ нормы	7	38,9%	7	38,9%	4	22,2%	0,025
Метастазы в ЦНС	Нет	157	45,0%	106	30,4%	86	24,6%	0,703
	Есть	20	39,2%	20	39,2%	11	21,6%	
	Нет данных	45	40,5%	36	32,4%	30	27,0%	
BRAF	Нет	126	56,8%	97	59,9%	68	53,5%	0,822
	Есть	76	34,2%	49	30,2%	45	35,4%	
	нет данных	20	9,0%	16	9,9%	14	11,0%	
Отдаленные лимфоузлы	Нет	115	42,0%	91	33,2%	68	24,8%	0,640
	Есть	62	49,2%	35	27,8%	29	23,0%	
	Нет данных	45	40,5%	36	32,4%	30	27,0%	
Метастазы в печени	Нет	150	67,6%	111	68,5%	83	65,4%	0,866
	Есть	27	12,2%	15	9,3%	14	11,0%	
	нет данных	45	20,3%	36	22,2%	30	23,6%	
Статус по шкале ECOG	0	104	46,8%	50	30,9%	60	47,2%	0,004
	1	109	49,1%	95	58,6%	64	50,4%	
	2	8	3,6%	16	9,9%	3	2,4%	
	3	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	
	4	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	
	нет данных	1	0,5%	1	0,6%	0	0,0%	
<i>Пациенты 1-й линии терапии (n=330)</i>								
Уровень ЛДГ	Норма	82	47,4%	51	29,5%	40	23,1%	0,773
	Нет данных	34	39,1%	25	28,7%	28	32,2%	
	До 2 верхних границ нормы	30	49,2%	16	26,2%	15	24,6%	
	Выше 2 верхних границ нормы	4	44,4%	3	33,3%	2	22,2%	
Метастазы в ЦНС	Нет	105	46,9%	61	27,2%	58	25,9%	0,858
	Есть	12	42,9%	10	35,7%	6	21,4%	
	Нет данных	33	42,3%	24	30,8%	21	26,9%	
BRAF	Нет	87	58,0%	62	65,3%	46	54,1%	0,608
	Есть	47	31,3%	23	24,2%	28	32,9%	
	нет данных	16	10,7%	10	10,5%	11	12,9%	
Отдаленные лимфоузлы	Нет	78	45,3%	50	29,1%	44	25,6%	0,950
	Есть	39	48,8%	21	26,3%	20	25,0%	
	Нет данных	33	42,3%	24	30,8%	21	26,9%	
Метастазы в печени	Нет	101	67,3%	65	68,4%	56	65,9%	0,82
	Есть	16	10,7%	6	6,3%	8	9,4%	
	нет данных	33	22,0%	24	25,3%	21	24,7%	
Статус по шкале ECOG	0	75	50,0%	37	38,9%	40	47,1%	0,621
	1	68	45,3%	53	55,8%	42	49,4%	
	2	6	4,0%	5	5,3%	3	3,5%	
	3	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	
	4	0	0,0%	0	0,0%	0	0,0%	
	Нет данных	1	0,7%	0	0,0%	0	0,0%	

Пациенты 2-й и последующих линий терапии (n=181)								
Уровень ЛДГ	Норма	32	47,8%	23	34,3%	12	17,9%	0,010
	Нет данных	19	26,8%	26	36,6%	26	36,6%	
	До 2 верхних границ нормы	18	52,9%	14	41,2%	2	5,9%	
	Выше 2 верхних границ нормы	3	33,3%	4	44,4%	2	22,2%	
ЦНС	Нет	52	41,6%	45	36,0%	28	22,4%	0,919
	Есть	8	34,8%	10	43,5%	5	21,7%	
	Нет данных	12	36,4%	12	36,4%	9	27,3%	
BRAF	Нет	39	40,6%	35	36,5%	22	22,9%	0,962
	Есть	29	40,3%	26	36,1%	17	23,6%	
	Нет данных	4	30,8%	6	46,2%	3	23,1%	
Отдаленные лимфоузлы	Нет	37	36,3%	41	40,2%	24	23,5%	0,567
	Есть	23	50,0%	14	30,4%	9	19,6%	
	Нет данных	12	36,4%	12	36,4%	9	27,3%	

При медиане наблюдения 12 мес. (0-36) у пациентов с меланомой кожи и без ВПО медиана ОВ не была достигнута, 6-мес. ОВ – 91%, 12-мес. ОВ – 74% (Рисунок 14). Летальный исход наступил у 218 пациентов, 189 от меланомы (86,7%) и 29 (13,3%) от других причин. Так как другие причины составили менее 15%, опухоль-специфическая выживаемость не была рассчитана.

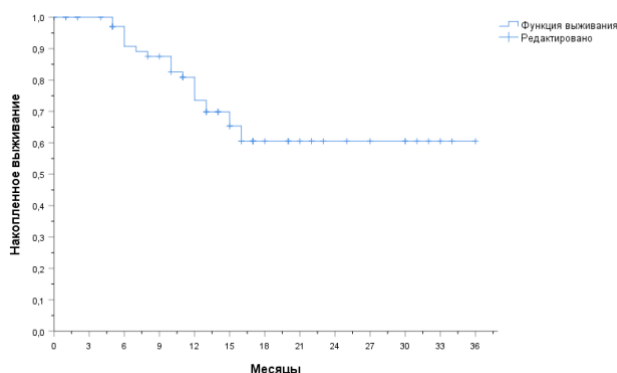


Рисунок 14 – Общая выживаемость для пациентов с меланомой кожи и без ВПО вне зависимости от линии терапии

Влияние прогностических факторов на эффективность терапии пролголимабом

Был проведен анализ эффективности терапии пролголимабом в зависимости от прогностических факторов, принимая во внимание период наблюдения в данном исследовании, который не позволяет адекватно оценить влияние факторов на показатели выживаемости (ОВ и ВБП). Эффективность терапии (вероятность достижения объективного ответа) связана с функциональным статусом пациента по шкале ECOG. При статусе ECOG 0 у пациентов чаще

наступал объективный ответ (47,5%), а при статусе ECOG 2 лишь стабилизация (59,3%). У пациентов с увеальной меланомой чаще регистрировалось прогрессирование (50%), чем другие типы ответа.

Анализ объективного ответа и прогностических факторов у пациентов с меланомой кожи и без ВПО включал 511 пациентов (81,4% от всех пациентов с меланомой кожи и без ВПО) (были исключены все отсутствующие наблюдения по прогностическим факторам). Результаты однофакторного анализа отношения рисков в отношении объективного ответа представлены на рисунках 15–16.

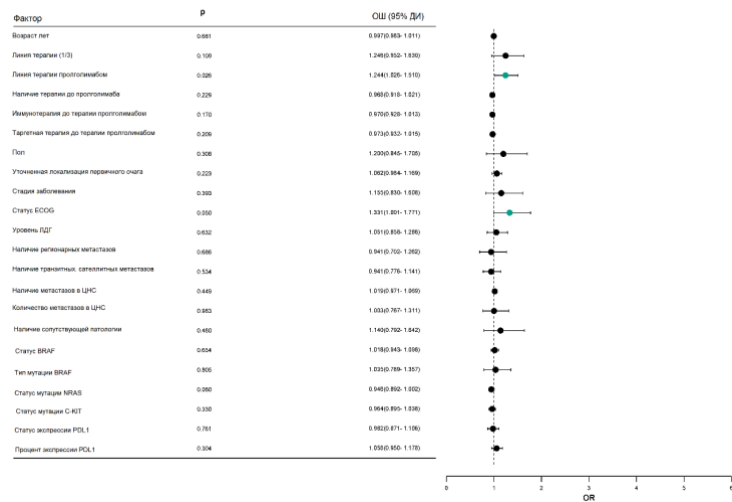


Рисунок 15 – Однофакторный анализ отношения рисков для объективного ответа

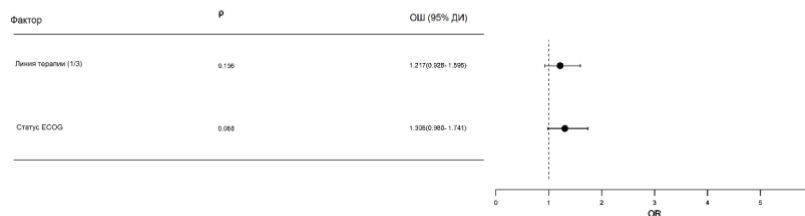


Рисунок 16 – Многофакторный анализ отношения рисков для объективного ответа

Таким образом, на основании проведенного анализа было выявлено, что на шанс достижения объективного ответа влиял функциональный статус по шкале ECOG и линия терапии пролголимабом. Ассоциации между терапией пролголимабом и другими факторами выявлено не было. В многофакторном анализе не было получено значимых факторов, ассоциированных с объективным ответом.

Анализ параметров безопасности терапии пролголимабом

Согласно общим терминологическим критериям для НЯ, всего зарегистрировано 136/693 (19,6%). Самыми частыми НЯ были эндокринопатии (нарушение гормонов щитовидной

железы) (2,45%), кожный зуд (1,01%), кожная токсичность (1,73%). НЯ различной степени в частности: Степень 1–2 – 105/693 (15,2%), Степень 3–4 – 25/693 (3,6%), без указания степени – 5/693 (0,7%), а также один случай летального исхода (0,1%) от тромбоза в сосудистом центре с сомнительной (по оценке врача-исследователя) связью с пролголимабом. Терапия пролголимабом прекращена у 19 пациентов по причине НЯ (гипопитуитаризм: вторичный гипокортицизм, кожная токсичность, глоссит, артропатии, синдром повышенной проницаемости капилляров, аутоиммунный нефрит, аутоиммунный тиреоидит, гепатотоксичность, иммуноопосредованная реакция без уточнения, анемия). Большая часть зарегистрированных НЯ завершилось разрешением НЯ (89 эпизод или 64,0%). Один эпизод НЯ закончился смертью пациента (тромбоз в сосудистом центре с сомнительной (по оценке врача-исследователя)), 35,2% (48 случаев) не разрешились на момент окончания терапии.

Сравнение таргетной терапии (ИПК BRAF и MEK) и анти-PD1 иммунотерапии первой линии в популяции пациентов с метастатической меланомой кожи с мутацией в гене *BRAF* в рутинной клинической практике на основании популяции пациентов из проведенных исследований.

Исследования ADMIRE и FORA заметно отличаются по ряду характеристик: первые, в среднем, моложе, среди них выше доля пациентов с метастазами в ЦНС и M1c-стадией, ECOG 2-3, повышенным уровнем ЛДГ, что в целом характеризует исследования рутинной клинической практики и выбор того или иного варианта терапии в зависимости от характеристик пациента. Эти же характеристики могут влиять на оцениваемые исходы и, тем самым, являться конфаундерами при оценке эффективности терапии. В данном исследовании мы использовали взвешивание по обратному индексу соответствия (propensity score weighting), которое также называют взвешиванием по обратной вероятности вмешательства (inverse probability of treatment weighting, IPTW). Этот метод позволяет получить оценку среднего маргинального эффекта в популяции пациентов из всех групп воздействия, т.е., по сути, оценку такого же эстиманда, который мы бы получили, если бы провели рандомизированное клиническое исследование с теми же группами воздействия, при условии отсутствия в нашем случае ненаблюдаемых (в том числе неизмеренных) конфаундеров. В процессе оценки IPTW мы исходили из допущения об отсутствии ненаблюдаемых конфаундеров, а также из выполнения предпосылки о транзитивности, т.е. из предположения о том, что не только для участников исследования FORA была доступна таргетная терапия в момент назначения им анти-PD1-терапии, но и что если бы анти-PD1-терапия была доступна в период проведения исследования ADMIRE, то его участникам она могла бы быть назначена. После взвешивания была проведена оценка выживаемости за 30 мес. для каждой группы терапии, а также отношения рисков между группами.

На рисунке 17 приведены кривые Каплана-Мейера для ОВ и ВБП по группам терапии до и после взвешивания.

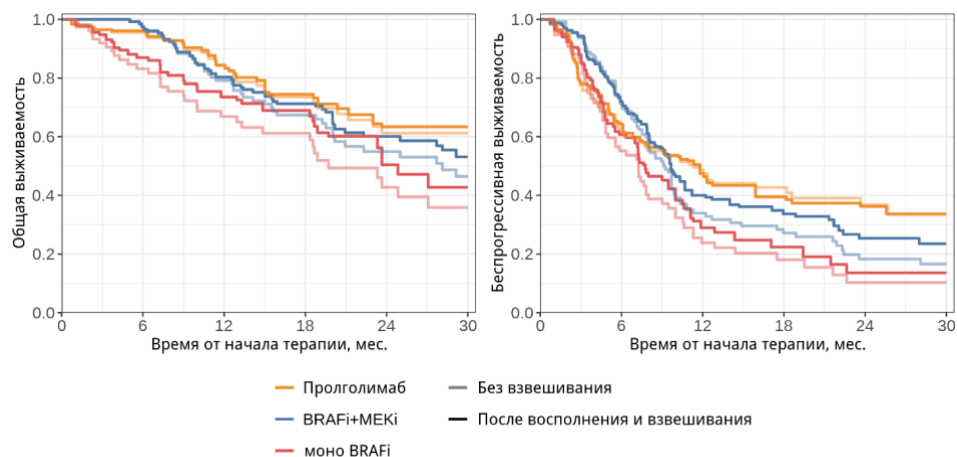


Рисунок 17 – Кривые Каплана-Мейера для общей выживаемости (слева) и выживаемости без прогрессирования (справа) для 3 групп терапии, до и после взвешивания

Данные исследования FORA менее чувствительны к взвешиванию, чем ADMIRE. Взвешивание дает более высокие оценки ОВ для всех групп, особенно для монотерапии ИПК BRAF, что может быть связано с исходно менее благоприятными характеристиками данной группы пациентов, объясняющими более низкую нескорректированную оценку ОВ. Чувствительность ВБП к взвешиванию меньше, взвешивание корректирует его оценку в сторону увеличения для таргетной терапии и уменьшения для терапии пролголимабом. Общая выживаемость в 30 мес. при терапии пролголимабом составила 63%, при комбинированной таргетной терапии – 53% и 43% для монотерапии ИПК BRAF (Таблица 8).

Таблица 8 – Общая выживаемость в отдельных точках и разница в ней, 3 группы терапии

Время, мес.	ОВ (95% ДИ)		
	ИПК BRAF + MEK	ИПК BRAF	Пролголимаб
6	0,975 (0,946,1,003)	0.870 (0.789,0.950)	0.961 (0.922,1.000)
12	0,803 (0,724,0,882)	0.735 (0.628,0.843)	0.843 (0.762,0.924)
18	0,712 (0,621,0,804)	0.689 (0.573,0.806)	0.744 (0.643,0.846)
24	0,601 (0,488,0,714)	0.504 (0.345,0.664)	0.634 (0.503,0.765)
30	0,531 (0,408,0,654)	0.427 (0.258,0.597)	0.634 (0.503,0.765)

Отношение рисков для общей выживаемости при терапии пролголимабом по сравнению с комбинированной таргетной терапии составило 0.819 (95% ДИ 0.473 – 1.418; $p=0.476$), по сравнению с монотерапией ИПК BRAF – 0.590 (95% 0.324 – 1.077; $p=0.086$).

Дополнительно оценивалась разница в ожидаемой продолжительности жизни. Было получено, что в среднем, ожидаемая продолжительность жизни за 30 мес. при терапии пролголимабом составила 23.9 мес., при комбинированной таргетной терапии – 23.1 мес., при монотерапии ИПК BRAF – 21.1 мес. Разница в средней ожидаемой продолжительности жизни за 30 мес. при терапии пролголимабом по сравнению с комбинированной таргетной терапией составляет 0.82 мес. (95%ДИ -1.98, 3.61; $p=0.566$); при сравнении с монотерапией ИПК BRAF – 2.88 мес. (95%ДИ -0.40, 6.16; $p=0.085$).

Проведенные исследования демонстрируют преимущество иммунотерапии ИКТИ в качестве первой линии терапии у пациентов с метастатической меланомой с мутацией в гене *BRAF* без метастатического поражения головного мозга, и, что заслуживает отдельного внимания, преимущество монотерапии анти-PD1 по сравнению с комбинированной таргетной терапией в отношении общей выживаемости пациентов. Проведенный сетевой метаанализ вносит существенный вклад в доказательную базу выбора первой линии терапии при метастатической меланоме. Проведение двух исследований реальной клинической практики на территории Российской Федерации позволило не только оценить вклад данных режимов лечения и охарактеризовать популяции пациентов, которым назначается иммунотерапия и таргетная терапия, но и провести адекватное сравнение этих режимов между собой с целью пополнения базы доказательств.

На основании проведенных исследований составлен алгоритм принятия решения о системной терапии метастатической меланомы в зависимости от статуса мутации *BRAF*. (Рисунок 18).

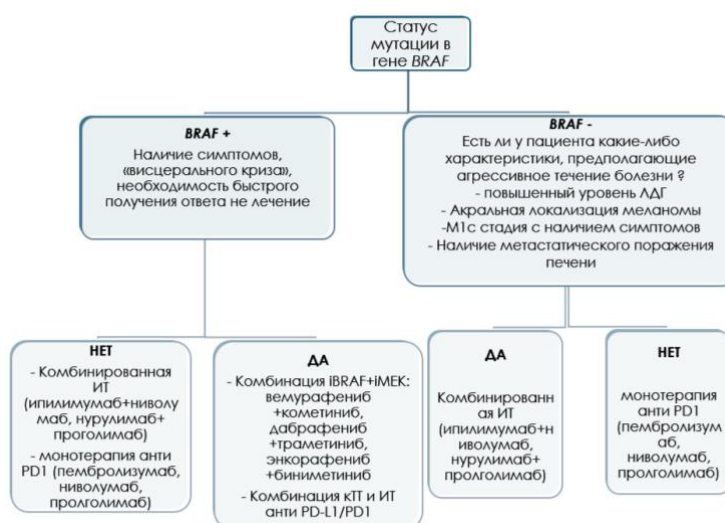


Рисунок 18 – Выбор системной терапии при метастатической меланоме с M1a-c (без метастазов в ЦНС)

Поисковое исследование роли цоДНК при метастатической меланоме

Для проспективной валидации и оценки применимости в клинической практике, разработанной ранее в рамках научной программы в НИИ им Энгельгарда, тест-системы по оценке цоДНК при меланоме в исследование были включены в общей сложности 23 пациента с метастатической меланомой: 10 мужчин и 13 женщин. У этих пациентов было получено 25 образцов крови для исследования (2 пациента сдали дважды образцы крови – один образец из которых был взят при прогрессировании: у одного пациента клинически значимое прогрессирование с метастатическим поражением печени, у другого пациента – сохранение экстракраниального ответа на проводимой терапии и появление нового интракраниального метастаза размером 4мм). Пациенты сдавали кровь в момент проведения оценки эффективности терапии на фоне лечения или до лечения. Более подробно все характеристики пациентов представлены в таблице 9. Концентрация внеклеточной ДНК в плазме и доля мутантной ДНК были определены с помощью цифровой капельной ПЦР. Средняя концентрация внеклеточной ДНК в исследуемых образцах плазмы составила $3317 \pm 2,925$ копий/мл. В *BRAFV600* положительных образцах плазмы доля мутантной ДНК варьировала от 0,3 до 48,4% и выявлялась у 30,4% среди всех включенных в анализ пациентов.

Таблица 9 – Характеристика пациентов, включенных в исследование

Параметр		Me [Q25; Q75], n (%)
Возраст, лет		54,00 [42,00; 61,00]
Мужчины/Женщины		10 (43,5%)/13 (56,5%)
V600E/V600K		21 (91,3%)/2 (8,7%)
Стадия	M1a	8 (34,8%)
	M1b	5 (21,7%)
	M1c	8 (34,8%)
	M1d	2 (8,7%)
Локализация первичной опухоли	нижняя конечность	10 (43,5%)
	верхняя конечность	2 (8,7%)
	туловище	5 (21,7%)
	область головы и шеи	2 (8,7%)
	без ВПО	4 (17,4%)

Среди включенных пациентов, как было описано выше, были включены пациенты с полным или частичным ответом на фоне проведение противоопухолевой терапии. Что может объяснять такой низкий % выявляемости. При включении в подсчет пациентов исключительно со статусом прогрессирование болезни/ до начала новой линии лекарственной терапии конкордантность с опухолевым материалом составила 87,5%.

Анализ медицинской помощи пациентам с метастатической меланомой

Клинико-экономический анализ. Для проведения клинико-экономического анализа применения пролголимаба по сравнению с таргетной терапией ИПК BRAF/MEK у пациентов с метастатической меланомой с мутацией в гене *BRAF V600* использовался метод клинико-экономического анализа «затраты–эффективность» или СЕА. В соответствии с методическими рекомендациями по проведению сравнительной клинико-экономической оценки лекарственного препарата ФГБУ «Центр экспертизы и контроля качества медицинской помощи» Минздрава России. Исследование выполнено с точки зрения системы здравоохранения Российской Федерации с учетом прямых медицинских затрат: затраты на лекарственную терапию метастатической меланомы пролголимабом и препаратами сравнения, затраты на амбулаторно-поликлинические услуги по наблюдению за пациентами, а также затраты на коррекцию нежелательных явлений (НЯ). Моделирование результатов проводилось на временном горизонте 5 лет. Разработана комплексная модель Маркова (Рисунок 19) и дерева решений, в рамках которой пациентам с метастатической меланомой кожи с мутацией в гене *BRAF* назначалась либо терапия пролголимабом, либо таргетная терапия ИПК BRAF/MEK (комбинацией «дабрафениб + траметиниб» или «вемурафениб + кобиметиниб») в первой линии лечения. Расчет затрат на терапию, а также количество сохраненных лет жизни (life year gained, LYG) в зависимости от схемы терапии проводился на основании аппроксимированных кривых ОБ и ВБП, взятых из соответствующих исследований. Использовались данные наблюдательных исследований реальной клинической практики FORA и ADMIRE.

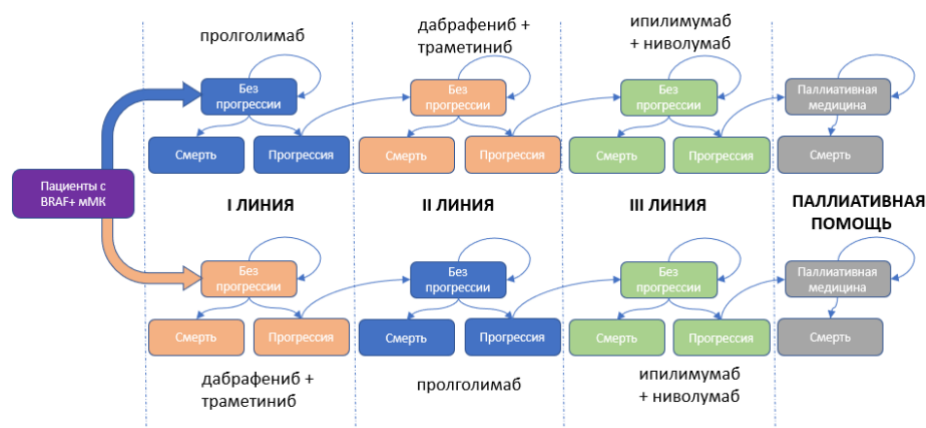


Рисунок 19 – Комплексная модель «дерева решений» и модели Маркова.

Расчет затрат на лекарственную терапию производился исходя из средневзвешенной цены фактических закупок согласно данным IQVIA [312] на протяжении 12 месяцев, начиная с марта 2022 года.

Количество сохраненных лет жизни, LYG, для терапии, начинающейся с пролголимаба, и терапии, начинающейся с комбинации «дабрафениб + траметиниб», при моделировании на 1-м году терапии составило 0,92 и 0,94 года и прямые медицинские затраты ниже на 132,3 тыс.руб. (4 %). В горизонте моделирования 5 лет позволяет сохранить 3,19 года жизни пациенту в среднем при 2,75 годах сохраненной жизни на последовательности терапии ИПК BRAF/ MEK – пролголимаб. Прирост 5-летней ОВ на одного пациента в размере 16 % обеспечивается за счет роста прямых медицинских затрат на 11%. При этом стоимость одного сохраненного года жизни при стратегии, начинающейся с пролголимаба, на 156 тыс. руб. (5%) ниже, чем при стратегии, начинающейся с дабрафениба+траметиниба, что свидетельствует об клинико-экономической целесообразности применения последовательности терапии, начинающейся с иммунотерапии анти-PD1 (пролголимаба).

Наше исследование также интересно еще и тем, что последующую терапию после прогрессирования в исследовании FORA получили 55,8% пациентов. Что возвращает нас к мысли о том, что не всем пациентам будет проведена вторая линия лечения. Еще одним аспектом этой работы, на который важно обратить внимание, является то, что в примерно 20% случаев в качестве терапии первой линии в период с 2020 по 2022 год пациенты получали только лишь химиотерапию. Целесообразно назначать эффективную первую линию терапии (ИКТИ или ИПК BRAF/МЕК), ограничить использования малоэффективной химиотерапии и делать выбор, имея достаточно данных, характеризующих распространенность заболевания и другие важные для прогноза факторы. Мы рекомендуем выполнять адекватную оценку распространенности опухолевого процесса, включая исследование головного мозга, определять уровень ЛДГ и мутацию в гене *BRAF* для того, чтобы сделать осознанный выбор первой линии лекарственной терапии. Таким образом, наша работа значимо дополнила общую картину выбора последовательности назначения иммунотерапии и таргетных препаратов в лечении пациентов с метастатической меланомой в зависимости от мутации в гене *BRAF*.

Оптимизация стратегии лечения пациентов с метастатической меланомой путем активно применения иммунотерапии (монотерапии анти-PD1 (в данном анализе – пролголимаба)) в первой линии терапии является экономически эффективной и будет способствовать реализации региональных программ по борьбе с онкологическими заболеваниями: за счет повышения общей выживаемости пациентов с метастатической меланомой, позволит снизить грубый и стандартизованный показатель смертности населения на 100 тыс. населения от онкологических заболеваний, снизить одногодичную летальность пациентов с ЗНО и увеличить удельный вес больных, стоящих на учете 5 и более лет.

ВЫВОДЫ

1. Показана распространенность следующих молекулярно-генетических подтипов меланомы пациентов, получающих анти-PD1 иммунотерапию в Российской Федерации: с мутацией в гене *BRAF* — 37,4%, в гене *c-KIT* — 0,9%, в гене *NRAS* — 18,3%, с экспрессией PD-L1 — 47,8%. Тестирование на мутационный статус гена *BRAF* в рутинной практике не проводится 11,2% пациентов, а указание локализации мутации неизвестно у 19,8%, что требует изменения клинической и лабораторной практики, назначения тестирования всем пациентам с метастатической меланомой и внедрения тестов, позволяющих различать мутации V600 между собой.

2. По результатам метаанализа РКИ показатели 5-летней общей выживаемости при применении в первой линии лечения пациентов с метастатической меланомой и мутацией в гене *BRAF* комбинированной иммунотерапии (ипилимумаб с ниволумабом) были наилучшими и составили 57%, монотерапии анти-PD1 антителами — 44% (ниволумаб) и 42% (пембролизумаб), наименьшие показатели отмечены при применении комбинированной таргетной терапии — 34% (дабрафениб+траметиниб и энкорафениб+биниметиниб) и 28% (вемурафениб+кобиметиниб), и монотерапии ИПК *BRAF* — 26% (дабрафениб) и 23% (вемурафениб).

3. Наилучшие показатели выживаемости при применении таргетной терапии (ИПК *BRAF*+/- ИПК МЕК) в рутинной клинической практике достигнуты при подтипе *BRAF* V600E по сравнению с другими V600 мутациями — 24-мес. ОВ 43% (34,7-51,0) по сравнению с 36,8% (15,7 — 58,3), соответственно (ОР 0,57 (0,34-0,94), $p = 0,0268$); при использовании в первой линии (24-мес.ВВП — 18,6% в первой линии и 7,6% в 3 и более линии (ОР 1,59 (1,18 — 2,15), $p = 0,0073$), 24-мес.ОВ в первой линии — 50,2% (40,8 — 58,9) и 32,7% (18,8 — 47,2) в 3 и более линии (ОР 1,58 (1,08 — 2,32, $p=0,0446$)), значимых различий между первой и второй линиями не получено (ОР 1,33 (0,91 — 1,94).

4. Повторное назначение таргетной терапии (преимущественно комбинации ИПК *BRAF*+МЕК) после ранее зарегистрированного прогрессирования заболевания на ИПК *BRAF*+/- ИПК МЕК приводит к медиане ВВП 5.0 мес. (95% ДИ, 2.5-7.0) и медиане ОВ 13.2 мес. (95% ДИ, 10.5-НД).

5. Выявлены следующие факторы негативного прогноза при проведении таргетной терапии ИПК *BRAF*+МЕК в отношении общей выживаемости: мужской пол (ОР 1,54; $p=0,008$), уровень ЛДГ > 2 ВГН (ОР 2,73; $p=0,002$), поражении более 1 органа метастазами (ОР 1,23; $p<0,001$). При проведении иммунотерапии шанс достижения объективного ответа ниже при проведении третьей линии и последующих по сравнению с первой (ОШ 1,24; $p=0,026$).

6. Наибольшая эффективность пролголимаба в рутинной клинической практике в Российской Федерации показана при метастатической меланоме кожи и без ВПО, с 12-мес. ВВП 41% и 12-мес. ОВ 74% вне зависимости от линии терапии. При этом частота объективного ответа ниже (33,3% против 43,2%) при использовании пролголимаба после таргетной терапии (ИПК BRAF+МЕК).

7. Не отмечено статистически значимых различий в 30-месячной ОВ между пациентами, которым проводилась терапия пролголимабом или таргетная терапия в рутинной клинической практике (ОР 0,82 (95% ДИ 0,47-1,42) $p=0,476$).

8. По результатам фармакоэкономического анализа в отсутствие доступа к комбинированной иммунотерапии с включением анти-CTLA4 антител эффективным подходом у пациентов с метастатической меланомой и мутацией в гене *BRAF* признано применение монотерапии анти-PD1 в первой линии и при прогрессировании назначение комбинированной таргетной терапии (в горизонте моделирования 5 лет схема терапии пролголимаб (монотерапия анти-PD1) – ИПК BRAF/ МЕК, позволяет сохранить 3,19 года жизни пациенту в среднем при 2,75 годах сохраненной жизни на обратной последовательности).

9. Валидирована тест-система, позволяющей выделять цоДНК у пациентов с метастатической меланомой с мутацией в гене *BRAF*. Конкордантность с опухолевым материалом составила 87,5%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендовано внедрять в клиничко-лабораторную практику молекулярно-генетические тесты, позволяющие различать подтипы мутаций в гене *BRAF* V600 и проводить молекулярно-генетическое исследование с определением мутации в гене *BRAF* абсолютно всем пациентам с метастатической меланомой (за исключением пациентов с увеальной меланомой), которым планируется или уже назначена лекарственная терапия (даже если в качестве терапии первой линии назначается иммунотерапия).

2. Рекомендовано в качестве терапии первой линии у пациентов с мутацией в гене *BRAF*, когда назначение комбинированной иммунотерапии не рассматривается, отдавать предпочтение монотерапии анти-PD1 у пациентов без «висцерального криза» и без метастатического поражения головного мозга.

3. С целью снижения смертности от меланомы в Российской Федерации и увеличения общей выживаемости пациентов с метастатической меланомой целесообразно использовать наиболее эффективные варианты лекарственной терапии в первых линиях лечения. Не рекомендуется назначать химиотерапию дакарбазином и/или другими

цитостатиками в качестве терапии первой линии при лечении метастатической меланомы (что до сих пор проводится в реальной практике в Российской Федерации по данным проведенных нами исследований 2020 – 2022гг.). Химиотерапию целесообразно рассматривать в качестве лишь паллиативной опции при прогрессировании на фоне проведения иммунотерапии ингибиторами контрольных точек иммунитета или таргетной терапии ИПК BRAF и MEK.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Циркулирующая опухолевая ДНК является перспективным биомаркером у пациентов с метастатической меланомой (особенно с наличием активирующих мутаций). Она позволяет улучшить диагностику молекулярно-генетических изменений у пациентов, особенно когда не доступен образец опухолевой ткани или при невозможности взять биопсию для анализа мутаций, позволяет проводить мониторинг и прогнозирование течения заболевания, а также при необходимости вносить изменения в план лечения в зависимости от молекулярного профиля опухоли. Несмотря на значимые преимущества этого анализа: минимально инвазивный метод, быстрое получение данных, возможность динамического наблюдения. До сих пор существует ряд факторов, ограничивающих широкое использование: стандартизация методов, их чувствительность и специфичность (особенно при низких уровнях цоДНК). Тем не менее, полученные нами результаты демонстрируют возможности использования предложенной методологии цоДНК у пациентов с метастатической меланомой. Целесообразно продолжить дальнейшие исследования роли цоДНК, методологии ее определения у пациентов с меланомой в рутинной клинической практике и для определенных клинических сценариев (например, у пациентов с отменой терапии ИКТИ при достижении максимальной клинической пользы или в более ранний период времени сразу при достижении полного ответа в первые 12 недель лечения, с возможностью проведения оценки до начала терапии и в динамике). Это позволит в последующем более широко внедрить в клиническую практику и использовать этот тест как доступный биомаркер, позволяющий не только прогнозировать течение заболевания, но и менять тактику лечения или более обоснованно отменять терапию «не перелечивая пациентов», без потери эффективности экономя тем самым бюджет здравоохранения и позволяя получать современное и дорогостоящее лечение все большему числу пациентов, которым это необходимо.

Роль хирургического лечения при метастатической меланоме остается предметом обсуждений длительное время. В ходе нашей работы при проведении многофакторного анализа среди пациентов получающих таргетную терапию в исследовании ADMIRE статистически значимым фактором оказалось наличие хирургического лечения по поводу метастатической

меланомы в процессе лекарственной терапии, которое снижало риски в 2.46 раз ($p=0,044$) на второй линии терапии. Однако данный анализ был проведен после набора пациентов в исследование. Целесообразно проведение проспективного рандомизированного исследования по оценке роли хирургического лечения при метастатической меланоме.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Вемурафениб в лечении больных меланомой с метастазами в головной мозг / Д.Р. Насхлеташвили, В.А. Горбунова, А.Х. Бекашев, Л.В. Демидов, Г.Ю. Харкевич, С.М. Банов, И.В. Самойленко, К.А. Барышников, **К.В. Орлова** // Опухоли головы и шеи. – 2016. – Т. 6, № 4. – С. 30-34 (Журнал ВАК).
2. Комбинированная таргетная терапия дабрафениб+ траметиниб в лечении больных меланомой с мутациями V600 BRAF и с метастазами в головном мозге / Д.Р. Насхлеташвили, В.А. Горбунова, А.Х. Бекашев, Л.В. Демидов, Г.Ю. Харкевич, И.В. Самойленко, К.А. Барышников, **К.В. Орлова** [и др.] // Фарматека. – 2017. – №. 8. – С. 76-80 (Журнал ВАК).
3. Microarray-based analysis of the BRAF V600 mutations in circulating tumor DNA in melanoma patients / М.А. Emelyanova, Е.Н. Telysheva, **К.В. Orlova** [et al.] // Cancer genetics. – 2021. – Vol. 250-251. – P. 25-35 (журнал ВАК, SCOPUS).
4. Real-World Experience with Targeted Therapy in BRAF Mutant Advanced Melanoma Patients: Results from a Multicenter Retrospective Observational Study Advanced Melanoma in Russia (Experience) (ADMIRE) / **К.В. Orlova**, Е.В. Ledin, N.В. Zhukova [et al.] // Cancers. – 2021. – Vol. 13, № 11. – P. 2529 (журнал ВАК, WOS, SCOPUS).
5. Эффективность 1-й линии терапии пролголимабом у больных метастатической меланомой в реальной клинической практике: промежуточные результаты наблюдательного исследования FORA «FORteca Real practice Assessment» / **К.В. Орлова**, М.Ю. Федянин, К.Э. Симаненков [и др.] // Современная онкология. – 2022. – Т. 24, № 4. – С. 413-425 (Журнал ВАК).
6. Повторное применение ингибиторов BRAF и MEK у пациентов с метастатической меланомой кожи с мутацией в гене BRAF / **К.В. Орлова**, Н.Н. Петенко, Е.А. Назарова [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2023. – Т. 19, № 16. – С. 30-40 (Журнал ВАК).
7. **Орлова, К.В.** Определение мутационного статуса гена BRAF у пациентов с меланомой в рутинной клинической практике. Результаты опроса / К.В. Орлова, Л.В. Демидов // Современная Онкология. – 2024. – Т. 26, № 1. – С. 36-38 (Журнал ВАК).
8. Финальные данные по эффективности исследования FORA «FORteca Real practice Assessment»: многоцентровое проспективное наблюдательное исследование эффективности терапии пролголимабом у больных с метастатической меланомой в реальной клинической

практике в России / **К.В. Орлова**, М.Ю. Федянин, К.Э. Симаненков [и др.] // Современная онкология. – 2024. – Т. 26, № 1. – С. 20-34 (Журнал ВАК).

9 **Орлова, К.В.** Мутация в гене BRAF у пациентов с меланомой: анализ результатов наблюдательного исследования и сопоставление с данными литературы / К.В. Орлова, Л.В. Демидов // Эффективная фармакотерапия. – 2024. – Т. 20, № 5. – С. 94-99 (Журнал ВАК).

10. **Орлова, К.В.** Распространенность различных подтипов мутации в гене BRAF у пациентов с метастатической меланомой в России на основании собственных исследований. / **К.В. Орлова**, Л.В. Демидов // Эффективная фармакотерапия. – 2024. – Т. 20, № 22. – С. 38-40 (Журнал ВАК).