

Государственное
бюджетное учреждение
здравоохранения «Санкт-
Петербургский клинический
научно-практический центр
специализированных видов
медицинской помощи

(онкологический)
им. Н.П. Напалкова»

ФГБУ «НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Петрова»
Минздрава России, Научный
отдел инновационных
методов терапевтической
онкологии и реабилитации

НЕОАДЪЮВАНТНАЯ И АДЪЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ МЕЛАНОМЫ КОЖИ

А.С. Жабина

NEO-ADJUVANT AND ADJUVANT THERAPY FOR SKIN MELANOMA

А.С. Жабина

Кандидат медицинских наук, врач-онколог, заведующая отделением
централизованного разведения химиотерапевтических препаратов;
научный сотрудник научного отдела инновационных методов терапевтической
онкологии и реабилитации.
197758, Россия, Санкт-Петербург, Песочный, ул. Ленинградская, д. 68А.
SPIN-код: 1724-7764.

A.S. Zhabina

PbD, medical oncologist
197758, Russia, St. Petersburg, Pesochny, Leningradskaya str., 68A.
SPIN-code: 1724-7764.

Проблема неoadъювантной и адъювантной терапии меланомы кожи остается очень злободневной, потому что даже после радикального лечения остается высокая вероятность рецидива, особенно для пациентов с высоким риском прогрессирования. Клиническая актуальность определяется не только ростом числа эффективных схем, но и необходимостью выбора между дооперационной и послеоперационной стратегией, а также длительностью терапии. Здесь важно соблюсти баланс между эффективностью, риском токсичности и сохранением качества жизни пациентов. Неoadъювантной и адъювантной терапии меланомы кожи сейчас посвящено немало исследований, результаты которых входят в клинические рекомендации, а значение темы все возрастает.

Ключевые слова: меланома кожи, иммунотерапия, таргетная терапия, неoadъювантная и адъювантная терапия.

The problem of neo-adjuvant and adjuvant therapy for skin melanoma remains very high, because even after radical treatment, there is still a high probability of relapse or progression of the disease, especially for patients with a high risk of progression. The clinical relevance is determined not only by the increasing number of effective schemes, but also by the need to choose between preoperative and postoperative strategies, the duration of therapy, balancing between effectiveness, risk of toxicity, preserving the quality of life of patients. The topic of neo-adjuvant and adjuvant therapy for skin melanoma is currently at the center of clinical guidelines and research, and its importance continues to grow.

Key words: skin melanoma, immunotherapy, targeted therapy, neo-adjuvant and adjuvant therapy.

Введение

Несмотря на радикальное хирургическое лечение, у отдельных пациентов сохраняется высокий риск системного рецидива. Диссеминация может возникнуть на любой стадии заболевания. У 10–15% больных меланомой кожи I–II стадии генерализация процесса наступает в течение 5 лет. Это связано не с хирургическими особенностями, а именно с биологией опухоли. Пятилетняя выживаемость при меланоме составляет около 87% для

стадии IIB, 82% для IIC, 93% для IIIA, 83% для IIIB, 69% для IIIC и 32% для IIID, что указывает на постепенное снижение выживаемости по мере прогрессирования заболевания до более поздних стадий [1]. Поэтому прогноз для пациентов с меланомой II стадии может сильно отличаться: от низкого риска при стадии IIA до значительно худшего прогноза при стадии IIC, которая имеет более неблагоприятный прогноз, чем стадия IIIA и сравнима со стадией IIIB [2]. Это, в свою очередь, указывает на явно сохраняющуюся неудовлетворенную потребность в улучшении методов лечения меланомы на ранних стадиях [3].

Таким образом, именно комбинированный подход к лечению, сочетающий радикальную операцию с лекарственным воздействием, представляется наиболее перспективным [4].

Долгое время в арсенале онкологов для адьювантного режима существовал только рекомбинантный интерферон альфа (IFN α). Появление таких препаратов, как анти-CTLA-4-, анти-PD-1/анти-PDL-1 и таргетной терапии ознаменовало начало новой эры эффективного лечения меланомы кожи. Эти современные методы системной терапии привели к увеличению безрецидивной выживаемости, которые наблюдались 10 лет назад [5]. Адьювантная терапия блокаторами PD1 для пациентов с стадиями IIB–IIC продемонстрировала эффект в отношении выживаемости без прогрессирования (ВБП), однако ее эффект в отношении общей выживаемости (ОВ) к настоящему моменту не представлен, в связи с чем пациентам с IIB–IIC стадией обычно рекомендуют динамическое наблюдение [6]. Этим и объясняется сохраняющаяся на сегодняшний день актуальность стратегии выбора терапии.

Адьювантная иммуно- и таргетная терапия доказали способность уменьшать опасность рецидива и улучшать показатели безрецидивной выживаемости (ВБР) у пациентов с резецированными формами меланомы высокого риска. Однако оба подхода характеризуются системной токсичностью, что требует взвешенного выбора терапии с учетом молекулярного статуса, стадии болезни и сопутствующих состояний [7].

Неoadьювантная терапия меланомы кожи – быстро развивающееся направление, которое открывает дополнительные возможности снижения доли рецидивов, особенно у пациентов группы высокого риска. Неoadьювантная иммунотерапия при меланоме III стадии с последующим адьювантным лечением может дать лучшие результаты, чем принятый ранее стандарт лечения, который заключался в применении только адьювантной терапии. В свое время этот стандарт был разработан специально для пациентов с меланомой высокого риска (стадии IIB, IIC, III и частично IV после полного удаления опухоли), поскольку одной хирургии часто бывает недостаточно для контроля болезни. Но несмотря на зримые успехи адьювантной терапии, проблемы отбора пациентов,

риска избыточного лечения и развития иммуноопосредованной токсичности сохраняются. [8]. Это и диктует необходимость поиска новых подходов.

По данным современных исследований, неoadьювантные схемы терапии уже демонстрируют улучшение показателей бессобытийной выживаемости по сравнению с традиционной послеоперационной стратегией, и это приближает врачей к новому стандарту лечения в отдельных подгруппах пациентов. Так, все больше исследований демонстрируют долгосрочные преимущества для больных с метастазами в регионарных лимфатических узлах, если терапия начинается с неoadьювантного этапа с последующим хирургическим вмешательством. Такая стратегия направлена на улучшение безрецидивной и общей выживаемости [9]. Использование блокаторов PD-1 в монорежиме или в сочетании с блокатором CTLA-4 показало многообещающие результаты с точки зрения снижения риска рецидива и смертности. Первоначальные данные также показывают, что неoadьювантная иммунотерапия позволяет снизить риск хирургического вмешательства на лимфатических узлах. Неoadьювантное назначение ингибиторов BRAF-МЕК при меланоме у пациентов с мутациями в гене *BRAF* дало сопоставимые результаты, хотя длительность ответа в этом случае и ниже по сравнению с иммунотерапией. Более того, новые данные, полученные в ходе таких исследований, как SWOG S1801 и OpACIN-neo, свидетельствуют о том, что неoadьювантные подходы могут превосходить традиционную адьювантную терапию [10, 11]. А недавние результаты исследования NADINA продемонстрировали превосходство неoadьювантного ипилимумаба в сочетании с ниволумабом по сравнению с адьювантным ниволумабом при макроскопической меланоме III стадии.

Неoadьювантная терапия имеет ряд преимуществ перед традиционной адьювантной терапией: раннюю оценку ответа на лечение, потенциальное снижение хирургического объема и возможность изучения опухолевой ткани в исследовательских целях. Однако сохраняется неопределенность в отношении оптимальных протоколов лечения, включая дозировку, продолжительность, сроки проведения операции и интеграцию с другими методами лечения.

Адьювантная терапия

Исторически сложилось так, что первым одобренным к применению адьювантным препаратом стал высокодозный IFN- α 2b. Тем не менее он лишь незначительно улучшил показатели ВБР и не оказал существенного влияния на общую ОВ, при этом показав значительную токсичность практически у половины пациентов [12–15].

Ключевой поворот произошел в 2017 г., когда были опубликованы и представлены результаты применения ниволумаба в адьювантном режиме и комбинированной таргетной терапии (дабрафениба

и траметиниба). После этого препараты анти-PD-1 и BRAFi/MEKi стали основой современных клинических рекомендаций для резецированной меланомы кожи III стадии и частично – для других групп высокого риска [16].

Дальнейшее развитие метода связано с расширением адьювантной иммунотерапии на ПВ/ПС-стадии и уточнением места неoadьювантного подхода. Современные данные на эту тему были получены в исследованиях 2023–2025 гг.

Первые данные о длительном клиническом эффекте адьювантного применения ингибиторов контрольных точек (анти-PD-1 и CTLA4) начали появляться в середине 2010-х гг.; международные рекомендации ESMO/NCCN включили иммунотерапию в адьювантный контекст примерно с 2015 г., а последующие рандомизированные исследования, проведенные в 2020–2024 гг., расширили показания и утвердили анти-PD-1 (пембролизумаб, ниволумаб) для адьювантной терапии.

Использование таргетной терапии с профилактической целью активно формировалось в 2017–2018 гг. когда появились данные исследований III фазы, посвященных комбинации дабрафениба и траметиниба в метастатической и адьювантной стратегии. С тех пор комбинация BRAFi/MEKi включена в руководства для пациентов с мутацией *BRAF* и высоким риском рецидива (стадия III и эквиваленты) [17]. В 2025 г. были опубликованы данные российского исследования RATIONALE из реальной клинической практики по результатам адьювантной таргетной терапии у больных меланомой кожи. В работу были включены 214 пациентов с *BRAF V600*-мутированной меланомой кожи с резектабельными стадиями заболевания IIIA–D и IV. Эквивалент IIIС-стадии составил 54,7% и IIIB 22,0%. Самая частая мутация – *BRAF V600E* – встречалась в 66,3% случаев. Продолжительность наблюдения составила 1 год. Исследование показало сопоставимую эффективность и безопасность комбинированной таргетной терапии у российской популяции и данных международных исследований [18].

Исследования KEYNOTE-716 и CheckMate 76K показали значительное улучшение показателей выживаемости без рецидива и выживаемости без отдаленных метастазов при применении пембролизумаба и ниволумаба по сравнению с плацебо. Однако убедительных данных об улучшении ОВ пока нет. Адьювантная иммунотерапия сопряжена с возникновением нежелательных явлений, связанных с иммунитетом, в том числе – с необратимыми эндокринопатиями. Новые персонализированные подходы, например, мониторинг циркулирующей опухолевой ДНК и профилирование экспрессии генов, могут улучшить отбор пациентов, но они пока находятся на стадии исследований.

В исследовании EORTC 18071 ипилимумаб в адьювантном режиме продемонстрировал улучшение

показателей выживаемости при использовании его в высоких дозах (10 мг/кг), однако это было сопряжено с высокой частотой тяжелых побочных эффектов III–IV степени, что приводило к прекращению терапии.

В исследованиях KEYNOTE-716 и CheckMate-76K было показано статистически значимое улучшение ВБР, однако несмотря на это, влияние адьювантной анти-PD-1-терапии на ОВ у пациентов со стадиями ПВ/ПС до настоящего времени все еще не доказано. Кроме того, значительная часть пациентов данной группы потенциально может быть излечена только хирургическим методом, что создает риск избыточного лечения и необоснованного развития необратимых иммуноопосредованных нежелательных явлений, включая эндокринопатии. В связи с этим вопрос рутинного назначения адьювантной иммунотерапии при ПВ/ПС-стадии остается предметом продолжающейся дискуссии [19].

Данные клинических исследований показывают, что ниволумаб и пембролизумаб значительно увеличивают показатели безрецидивной и безметастатической выживаемости по сравнению с плацебо или более старыми препаратами, такими как высокодозный интерферон и ипилимумаб. Что касается ОВ, то ипилимумаб стал первым препаратом, показавшим улучшение выживаемости в адьювантной терапии, однако он обладает и высокой токсичностью. Применение анти-PD1-препаратов в качестве адьювантной терапии показало стабильно положительные результаты в отношении ВБР и ОВ, но статистически значимого улучшения ОВ и здесь не наблюдается, что, вероятно, связано с лечением после рецидива, недостаточным наблюдением или иммунологическими механизмами, которые еще предстоит исчерпывающе изучить. Результаты исследований, посвященных данной теме, обобщены в таблице 1.

Выбор между таргетной или иммунотерапией зависит не только от стадии, но и от молекулярного профиля опухоли, переносимости, сопутствующих заболеваний и ожидаемой приверженности к лечению.

Основные варианты адьювантной терапии, существующие в настоящее время, представлены в таблице 2.

Неoadьювантная терапия

Прогноз при неоперабельной или метастатической меланоме значительно улучшился с разработкой и одобрением ингибиторов иммунных контрольных точек (ICI) и таргетных препаратов (ТТ). На IV стадии средняя ОВ в настоящее время составляет 6,5 лет [11]. Высокоэффективные блокаторы анти-PD-1 ниволумаб и пембролизумаб, а также ингибирование BRAF-МЕК дабрафенибом/траметинибом (при наличии мутации *BRAF-V600E/K*) также одобрены для адьювантной терапии меланомы после полной резекции на III стадии. Они приводят к значительному снижению риска рецидива [20–22]. Но пока неясно,

Таблица 1.

Исследования III фазы адъювантной терапии меланомы кожи [17]

Исследование	Стадия	Препарат/сравнение	Безрецидивная выживаемость по годам (%)				
			1	2	3	4	5
KEYNOTE-716	IIВ-IIС	Пембролизумаб /плацебо	90,5/ 83,1	81/ 73	-	-	-
CheckMate-76K	IIВ-IIС	Ниволумаб /плацебо	89/ 79	-	-	-	-
KEYNOTE-054	III	Пембролизумаб /плацебо	75,4/ 60,2	68,3/ 47,1	63,7/ 44,1	-	55,4/ 38,3
CheckMate-238	IIIВ-IV	Ниволумаб/ Ипилимумаб	70,5/ 60,8	-	58/ 45	51,7/ 41,2	50/ 39
EORTC 18071	III	Ипилимумаб/ Плацебо	-	-	46,5/ 34,8	-	40,8/ 30,3
IMMUNED	IV	Ипилимумаб+ниволумаб/ ниволумаб/ плацебо	75/ 52/ 32	70/ 42/ 14	-	64,2/ 31,4/ 15	-
CheckMate-915	IIIВ-IV	Ипилимумаб+ниволумаб /плацебо	-	64,6/ 63,2	-	-	-
COMBI-AD	III	Дабрафениб+траметиниб /плацебо	88/ 56	67/ 44	58/ 39	55/ 38	52/ 36

Таблица 2.

Режимы адъювантной терапии меланомы кожи в зависимости от стадии и мутационного статуса [6]

Стадия	Рекомендуемый режим
IIIА BRAF V600 mut	Ингибиторы BRAF/МЕК: дабрафениб 150 мг внутрь×2 раза в сут. + траметиниб 2 мг внутрь×1 раз в сут. ×12 мес. (МКЗ 0-А) или анти-PD1 терапия: пембролизумаб 200 мг в/в 1 раз в 21 день 12 мес. (18 доз) или пембролизумаб 400 мг в/в 1 раз в 6 недель×12 мес., или динамическое наблюдение
IIIА BRAF V600 wt	Анти-PD1 терапия: пембролизумаб 200 мг в/в 1 раз в 21 день 12 мес. (18 доз) или пембролизумаб 400 мг в/в 1 раз в 6 недель×12 мес., или динамическое наблюдение
IIIВ-IIIД BRAF V600 mut	Ингибиторы BRAF/МЕК: дабрафениб 150 мг внутрь×2 раза в сут. + траметиниб 2 мг внутрь ×1 раз в сут.×12 мес. или анти-PD1-терапия: пембролизумаб 200 мг в/в 1 раз в 21 день 12 мес. (18 доз) или пембролизумаб 400 мг в/в 1 раз в 6 недель×12 мес., или ниволумаб 3 мг/кг каждые 2 нед в/в капельно, или ниволумаб 240 мг каждые 2 нед в/в капельно, или ниволумаб 480 мг в/в каждые 4 нед.×12 мес.
IIIВ-IIIД BRAF V600 wt	Анти-PD1-терапия: пембролизумаб 200 мг в/в 1 раз в 21 день 12 мес. (18 доз) или пембролизумаб 400 мг в/в 1 раз в 6 недель×12 мес., или ниволумаб 3 мг/кг каждые 2 нед. в/в капельно, или ниволумаб 240 мг каждые 2 нед. в/в капельно, или ниволумаб 480 мг в/в каждые 4 нед.×12 мес.

увеличивает ли такая адъювантная терапия ОВ пациентов, и если да, то в какой степени. Новейшим подходом к дальнейшему улучшению лечения меланомы на стадиях III-B или IV является неoadъювантная терапия. В данном случае системная терапия в основном применяется перед запланированной операцией по поводу клинически обнаруживаемых метастазов. Цель заключается не столько в улучшении операбельности, сколько в увеличении ВБР и ОВ и, возможно, даже в снижении уровня хирургической помощи пациентам. Кроме того, в отличие от адъювантной терапии, неoadъювантная терапия позволяет на ранней стадии оценить эффект на данную терапию. Как показано в таблице 3, сразу в нескольких иссле-

дованиях изучалась эффективность неoadъювантной иммунотерапии меланомы.

Комбинация ингибиторов BRAF и MET в качестве неoadъювантной терапии

В качестве неoadъювантной терапии комбинация ингибитора BRAF дабрафениба и ингибитора MEK траметиниба изучалась у пациентов с гистологически подтвержденной резектабельной меланомой III стадии или олигометастатической меланомой IV стадии с мутацией *BRAF V600E* или *V600K* [23]. Пациенты делились на две группы: одна сразу подвергалась хирургическому лечению с возможностью дальнейшего проведения адъювантной комбинированной таргетной терапии, вторая же получала неoadъювантную и адъювантную

Таблица 3.

Ключевые исследования неoadъювантной терапии [9]

Название исследования	Фаза	Терапия	Результаты	Значение
OpACIN	Ib	Ипилимумаб (3 мг/кг) + ниволумаб (1 мг/кг)	Частота патоморфологического ответа 78%; НЯ III–IV степени – 90%	Первое исследование, продемонстрировавшее эффективность неoadъювантной комбинации ipi/nivo, но высокую токсичность
OpACIN-neo	II	Ипилимумаб (1 мг/кг) + ниволумаб (3 мг/кг)	Большой патоморфологический ответ 77%; снижение токсичности по сравнению с исследованием OpACIN	Более безопасный режим дозирования ipi/nivo
PRADO	II	Ипилимумаб + ниволумаб (оптимизированное дозирование)	pCR 61%; pCR ассоциирован с 0% рецидивов через 18 мес	Подтверждена роль pCR как прогностического маркера; возможность деэскалации хирургии
SWOG S1801	II	Пембролизумаб (неoadъювант + адъювант)	двухлетняя бессобытийная выживаемость: 72% (неoadъювантно) против 49% (только адъювант)	Первое исследование, показавшее преимущество неoadъювантной анти-PD-1-терапии над только адъювантной терапией
NCT02437279	Ib	Ниволумаб ± релатлимаб (ингибитор LAG-3)	Большой патоморфологический ответ: 57% (комбинация) против 25% (монотерапия ниволумабом)	Поддержка комбинации LAG-3/PD-1
NeoCombi	II	Дабрафениб + траметиниб	pCR 49%; двухлетняя безрецидивная выживаемость 64%	Продемонстрирована эффективность неoadъювантной таргетной терапии при <i>BRAF V600</i> -мутированной меланоме
Neo-Trio	II	Энкорафениб + биниметиниб ± пембролизумаб	Частота объективных ответов 90% (триплет) против 50% (дуплет)	Подчеркнут синергизм таргетной терапии и анти PD-1
NADINA	III	Неoadъювантный ipi/nivo против адъювантного nivo	Первичная конечная точка: безрецидивная выживаемость	Первое исследование III фазы; неoadъювант ipi/nivo как преимущественный вариант

терапию дабрафенибом и траметинибом в течение восьми недель до операции при общей продолжительности лечения 52 недели. Подход с неоадьювантной терапией с последующим назначением адьювантного лечения в итоге оказался лучше стандартного, однако лишь немногие пациенты в группе сравнения получали адьювантную терапию дабрафенибом и траметинибом. Причина была в том, что превосходство неоадьювантного подхода выявили настолько рано, что это привело к преждевременному завершению исследования и, соответственно, меньшему числу пациентов в адьювантной группе. Поэтому интерпретация представленных данных в отношении реального различия между обоими подходами затруднительна. В недавно проведенном исследовании REDUCTOR у пациентов с нерезектабельной местнораспространенной меланомой краткосрочная неоадьювантная терапия дабрафенибом и траметинибом в течение восьми недель позволила выполнить радикальную резекцию метастазов у 81% пациентов [24]. Но из-за однофакторного дизайна исследования интерпретация этих данных с точки зрения клинической пользы затруднена и здесь.

Комбинированная иммунотерапия (ниволумаб и ипилимумаб) в неоадьювантном режиме

Исследование III фазы NADINA изучало эффективность неоадьювантной комбинации ипилимумаба и ниволумаба по сравнению с адьювантным ниволумабом у пациентов с макроскопической резектабельной меланомой III стадии [25].

В исследование было включено 423 пациента, которые рандомизировались для получения либо двух циклов неоадьювантного ипилимумаба (1 мг/кг) и ниволумаба (3 мг/кг) с последующей терапевтической лимфодиссекцией (TLND) и, в случае отсутствия большого патоморфологического ответа, адьювантного дабрафениба плюс траметиниба или адьювантного ниволумаба, – либо TLND с последующим адьювантным ниволумабом.

Первичной конечной точкой была безсобытийная выживаемость (БСВ). В исследовании было показано значительное улучшение БСВ в неоадьювантной группе по сравнению с адьювантной группой (ОР 0,32; 99,9% ДИ 0,15–0,66; $p < 0,0001$), при предполагаемых двенадцатимесячных показателях БСВ 83,7% против 57,2% соответственно.

В подгруппе пациентов с *BRAF*-мутированной меланомой предполагаемые показатели БСВ составили 83,5% и 52,1% для неоадьювантного и адьювантного подходов соответственно, а при *BRAF* дикого типа – 83,9% и 62,4% соответственно.

Неоадьювантная группа также продемонстрировала высокую частоту большого патоморфологического ответа (58,0%), при этом двенадцатимесячная БРВ составила 95,1% для большого патоморфологического ответа, 76,1% для частичного патоморфологического ответа и 57,0% при отсутствии патоморфологического ответа.

Нежелательные явления \geq III степени, связанные с проводимой терапией, наблюдались у 29,7% и 14,7% пациентов в неоадьювантной и адьювантной группах соответственно; в адьювантной группе был зарегистрирован один летальный исход вследствие токсичности (пульмонит).

Исследование NADINA стало первым исследованием III фазы, оценивающим неоадьювантную иммунотерапию по сравнению со стандартом лечения меланомы. Результаты этого исследования позволяют рассматривать неоадьювантную комбинацию ипилимумаба и ниволумаба как наиболее перспективную стратегию лечения пациентов с макроскопической резектабельной меланомой III стадии.

Высокие показатели патоморфологического ответа были продемонстрированы и в трех крупных исследованиях, изучавших комбинацию блокатора CTLA-4 ипилимумаба и блокатора PD-1 ниволумаба в неоадьювантном режиме.

Несмотря на впечатляющие результаты исследования NADINA, ряд вопросов до сих пор не решен. Во-первых, медиана наблюдения пока остается относительно ограниченной для окончательной оценки общей выживаемости. Во-вторых, использование схемы ипилимумаб/ниволумаб требует значительного клинического опыта и сопровождается существенной токсичностью. Кроме того, остается неясным, насколько результаты исследования воспроизводимы вне крупных специализированных центров.

В исследовании OpACIN – клиническом рандомизированном исследовании Ib/II фазы изучалась неоадьювантная терапия ипилимумабом (3 мг/кг массы тела) и ниволумабом (1 мг/кг массы тела). Часть пациентов получала две дозы до операции и две дозы после операции. В группе сравнения пациентам первым этапом выполнялось хирургическое лечение с последующим введением четырех доз той же комбинации в адьювантном режиме. В этом исследовании была продемонстрирована эффективность неоадьювантной схемы, однако у пациентов отмечались значительные побочные эффекты. В клиническом исследовании II фазы OpACIN-нео изучались 3 различные схемы комбинации. Схема с двумя циклами ипилимумаба 1 мг/кг массы тела и ниволумаба 3 мг/кг каждые 3 недели (группа 2) показала частоту pCR 47% и развитие иммуноопосредованных нежелательных явлений III–IV степени согласно CTCAE у 20% пациентов, продемонстрировав наилучшее соотношение эффективности и токсичности [26].

Недавний обновленный анализ выживаемости пациентов, включенных в исследование OpACIN-нео, показал трехлетнюю безрецидивную выживаемость 82% для всех пациентов, 95% для пациентов, достигших патоморфологического ответа, и 37% для пациентов без ответа.

В расширенной когорте PRADO исследования OpACIN-нео также изучалась корреляция между

патоморфологическим ответом в индексном лимфатическом узле (ILN) и ВБП у пациентов, получавших неoadъювантное лечение ипилимумабом в дозе 1 мг/кг массы тела плюс ниволумабом 3 мг/кг массы тела.

У пациентов, достигших большого патоморфологического ответа – менее 10% жизнеспособных опухолевых клеток или pCR в ILN, не проводились ни терапевтическая лимфодиссекция, ни адъювантная терапия; лечение деэскалировалось на основании патоморфологического ответа. Такое сокращение объема лечения сопровождалось меньшим количеством послеоперационных осложнений.

В исследовании SWOG-1801 – рандомизированном исследовании II фазы – изучалось, превосходит ли неoadъювантная и адъювантная терапия пембролизумабом исключительно адъювантное его применение [10]. В исследование, проведенное в 90 центрах США, было включено 313 пациентов. Одна группа получала 3 дозы пембролизумаба (200 мг каждые 3 недели), затем хирургическое вмешательство – и еще одно введение 15 доз пембролизумаба. Другая группа подвергалась хирургическому лечению и далее получала 18 доз пембролизумаба исключительно в адъювантном режиме после операции. После медианы наблюдения 14,7 мес двухлетняя бессобытийная выживаемость в группе неoadъювантной и адъювантной терапии была значительно выше (72%; 95% ДИ 64–80), чем в группе только адъювантной терапии (49%; 95% ДИ 41–59; $p = 0,004$). Частота нежелательных явлений III–IV степени (согласно СТСАЕ) составила 12% в группе неoadъювантной и адъювантной терапии и 14% в группе только адъювантной терапии.

Другие препараты. T-VEC

Для локального лечения распространенной нерезектабельной меланомы III и IV стадий (M1a) был одобрен Talimogene Laherparepvec (T-VEC) – онколитический вирус, специально адаптированный для селективной репликации в опухолевых клетках и индукции иммунного ответа хозяина [27].

В рандомизированном исследовании II фазы неoadъювантное интратуморальное введение T-VEC (группа 1 – 6 доз) сравнивалось с хирургической резекцией и последующей стандартной адъювантной терапией (группа 2) [28].

Частота pCR составила 17,1% в группе 1, т.е. неoadъювантной. В настоящее время продолжается однофакторное исследование, изучающее неoadъювантную терапию T-VEC в комбинации с блокатором PD-1 ниволумабом каждые 2 недели в течение 9 недель [29]. Исследование находится на стадии набора пациентов, и его результаты пока не опубликованы.

Релатлимаб и ниволумаб

Фиксированная комбинация ниволумаба и релатлимаба (анти-LAG3 антитело) была одобрена относительно недавно после исследования RELATIVITY-047, подтвердившего эффективность данной схемы

лечения у пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой [30].

Это исследование продемонстрировало значительное преимущество в отношении ВБП по сравнению с монотерапией ниволумабом.

При местнораспространенной операбельной меланоме исследование II фазы изучало 2 введения ниволумаба 480 мг вместе с релатлимабом 160 мг внутривенно с интервалом 4 недели, затем хирургическое лечение и последующие 10 доз адъювантной комбинированной терапии [31].

Частота pCR составила 57%, радиологическая общая частота ответа также составила 57%. Одно- и двухлетние показатели ВБП составили 100% и 92% для пациентов с патоморфологическим ответом по сравнению с 88% и 55% у пациентов без него. Во время неoadъювантного лечения не наблюдалось нежелательных явлений III–IV степени, связанных с терапией, тогда как в адъювантной фазе они возникали у 26% пациентов [32–35].

Предиктивные биомаркеры у пациентов, получающих неoadъювантную терапию меланомы

Геномные биомаркеры опухоли

Согласно теории неоантигенов, большее число мутаций приводит к более высокой вероятности образования неоантигенов, способных запускать иммунный ответ. На этом основана концепция опухолевой мутационной нагрузки (ТМВ) как предиктивного маркера, предсказывающего ответ на иммунотерапию [36].

Хотя ТМВ и продемонстрировала перспективность в качестве биомаркера в других условиях, ее роль в неoadъювантной иммунотерапии меланомы все еще изучается. Некоторые исследователи предполагают, что ТМВ может быть связана с ответом на неoadъювантные ICI у пациентов с меланомой. Например, исследование T.J. Hieken et al. показало, что у пациентов с одновременно повышенными интерфероном-гамма (IFN- γ) и ТМВ частота частичного патоморфологического ответа достигала 100%, и в течение двух лет у них не наблюдалось рецидивов [37, 38].

Результаты десятилетнего применения комбинации ниволумаб и ипилимумаб при распространенной меланоме оценивали J.D. Wolchok et al. Было показано, что при распространенной меланоме BRAF-мутированные опухоли продемонстрировали улучшение выживаемости при комбинированной терапии ипилимумабом и ниволумабом по сравнению с монотерапией ниволумабом. Однако в неoadъювантном режиме статус мутации BRAF не оказал значимого влияния на патоморфологический ответ [39].

Другие мутации – NRAS, PTEN, BCLAF1 и TP53, – ассоциировались с резистентностью к иммунотерапевтическим препаратам при распространенной меланоме, однако в неoadъювантном режиме они не изучались [40].

Биомаркеры иммунного ответа и микроокружения опухоли

Наличие и разнообразие опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TIL), особенно CD8+ Т-клеток, ассоциированы с ответом на неoadъювантную иммунотерапию [41].

Фенотип этих Т-клеток, включая экспрессию PD-1, CD39 и TCF7, также коррелирует с улучшением ответа [42].

Считается, что клональность и разнообразие Т-клеток в микроокружении опухоли являются предикторами ответа на иммунотерапию. Дендритные клетки (DCs), особенно *BATF3*+ DCs, играют ключевую роль в презентации антигенов и рекрутировании Т-клеток. Низкая сигнатура генов *BATF3*+DCs в биоптатах опухоли до лечения ассоциирована с более высоким риском рецидивом после неoadъювантной иммунотерапии. Хемокины CXCL9 и CXCL10, продуцируемые *BATF3*+ DCs, также ассоциированы с улучшенным ответом на иммунотерапевтическое воздействие.

Воспалительные сигнатуры экспрессии генов, такие как сигнатура $IFN\gamma$, обеспечивают более широкое представление противоопухолевого иммунного ответа. Сигнатура $IFN\gamma$ предсказывала патоморфологический ответ и риски рецидива в нескольких исследованиях неoadъювантной терапии меланомы.

Комбинация ТМВ и сигнатуры $IFN\gamma$ продемонстрировала высокую прогностическую ценность в отношении патоморфологического ответа: частота ответа составляла 90–100% у пациентов с высокой ТМВ и высокой сигнатурой $IFN\gamma$ [43].

Гены *HLA* кодируют белки, ответственные за презентацию антигенов Т-клеткам. Гетерозиготность *HLA*, особенно в локусах *HLA-I*, ассоциирована с улучшением выживаемости при использовании иммунотерапии – вероятно, вследствие более широкой презентации антигенов. Потеря же гетерозиготности (LOH) генов *HLA-I* ведет к снижению экспрессии *HLA-I* и ассоциирована с резистентностью к иммунотерапевтическим агентам [44]. Полиморфизмы *HLA* в неoadъювантном режиме изучены еще недостаточно, однако они могут стать значимыми по мере более широкого применения неoadъювантной иммунотерапии.

В последнее время все больше публикаций посвящено кишечному микробиому и его влиянию на иммунную систему и ответ на блокаду иммунных контрольных точек. Разнообразный микробиом, особенно с доминированием семейства бактерий *Ruminococcaceae*, ассоциирован с более высокой частотой ответа и меньшей токсичностью у пациентов с меланомой, получавших в неoadъювантном режиме ипилимумаб и ниволумаб.

Применение антибиотиков, снижающих разнообразие микробиома, ассоциировано со снижением ответа на иммунотерапию [45]. Некоторые бактериальные виды, такие как *Akkermansia muciniphila* и *Faecalibacterium prausnitzii*, были связаны с улучшением

ответа на анти-PD-1-терапию у пациентов с меланомой [46]. Исследования взаимодействия между микробиомом и неoadъювантной терапией все еще находятся в зачаточном состоянии, однако уже планируется разработать новые стратегии для улучшения результатов лечения.

Жидкостная биопсия

Циркулирующая опухолевая ДНК (ctDNA) является мощным инструментом для выявления минимальной остаточной болезни после неoadъювантной терапии [47].

Наличие ctDNA до или после операции ассоциировано со снижением ВБР, может использоваться для оценки ТМВ крови, помочь в отборе пациентов для адъювантного или неoadъювантного лечения [48].

Посттерапевтические циркулирующие PD1+ CD8+ Т-клетки и EOMES+ CD8+ Т-клетки ассоциированы с благоприятными исходами при меланоме [49].

Циркулирующие цитокины, такие как $IFN\gamma$, IL6 и IL8, также были предложены в качестве биомаркеров ответа и токсичности. Высокие уровни IL10 и IL17 были ассоциированы с прогрессированием заболевания и токсичностью у пациентов, получавших неoadъювантный ипилимумаб [50].

Нерешенные вопросы

Большинство вышеперечисленных исследований касалось ранних стадий болезни. Лишь некоторые из них включали пациентов с меланомой IV стадии, но их общее число было относительно небольшим. Поэтому значение неoadъювантной терапии на этой стадии еще предстоит определить. У таких больных стоит откладывать хирургическое вмешательство и преимущественно использовать системную терапию.

Исследование SWOG-1801 ясно показывает, что неoadъювантная терапия с последующим адъювантным воздействием превосходит только адъювантную иммунотерапию, однако пока непонятно, действительно ли необходимо продолжение терапии после операции. Данные по неoadъювантному применению ипилимумаба и ниволумаба предполагают, что одна лишь неoadъювантная терапия уже может приводить к очень высокой доле пациентов без рецидива. Насколько этот эффект может быть усилен или закреплен адъювантной терапией (в зависимости от категории патоморфологического ответа), остается неясным.

Несмотря на многообещающие результаты ранних фаз исследований, сохраняется неопределенность относительно оптимальных протоколов лечения, включая продолжительность терапии, дозирование, сроки относительно операции и интеграцию с другими методами.

Более короткие курсы могут уменьшить токсичность и избежать отсрочки операции, тогда как более длительное лечение потенциально может повысить частоту ответа и выживаемость.

Будущие исследования должны изучить оптимальные стратегии дозирования неoadъювантной иммуно-

терапии, рассмотреть потенциальные преимущества комбинированной терапии и ступенчатого дозирования, оптимальную интеграцию неoadъювантной иммунотерапии с другими методами, включая таргетную терапию и интратуморальные методы.

Ингибиторы BRAF/MEK вызывают быстрое уменьшение опухоли, но не формируют длительной иммунной памяти, а их сочетание с иммунотерапией сопряжено с риском перекрестной токсичности.

Доклинические исследования предполагают, что лучевая терапия усиливает высвобождение антигенов и абскопальные эффекты, однако клинические данные ограничены.

Решение этих и иных проблем позволит разработать персонализированные, эффективные и безопасные протоколы лечения, оптимизирующие результаты у пациентов с местнораспространенной меланомой.

Заключение

Все сказанное объясняет, почему тема неoadъювантной и адъювантной терапии меланомы кожи

сейчас находится в центре внимания мирового медицинского сообщества, что находит свое отражение в растущем количестве исследований и обновлении клинических рекомендаций.

Наиболее убедительные данные в настоящее время получены для неoadъювантной иммунотерапии при макроскопической резектабельной меланоме III стадии.

При этом рутинное назначение адъювантной терапии пациентам со стадиями IIВ/IIС требует дальнейшей оценки с учетом отсутствия подтвержденного выигрыша общей выживаемости и риска чрезмерного лечения.

Использование ctDNA и патоморфологического ответа может стать основой персонализации терапии в ближайшие годы, однако данные подходы пока не вошли в стандартную клиническую практику.

Однако остаются критически важные вопросы относительно оптимальных сроков, продолжительности и последовательности неoadъювантных вмешательств, а также их интеграции с хирургическим лечением и другими методами. Мы надеемся, что ответ на эти вопросы будет получен уже в ближайшие годы.

Список литературы

1. *Gershenwald J.E.* Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual / *J.A. Gershenwald, R.A. Scolyer, K.R. Hess et al.* // *CA Cancer Journal for Clinicians.* – 2017. – Vol. 67, № 6. – P. 472–492.
2. *Vargas G.M.* Adjuvant therapy for high-risk stage II melanoma: Current paradigms in management and future directions / *G.M. Vargas, M.S. Farooq, G.C. Karakousis* // *Cancers (Basel).* – 2024. – Vol. 16, № 15. – P. 2690.
3. *Poklepovic A.S.* Considering adjuvant therapy for stage II melanoma / *A.S. Poklepovic, J.J. Luke* // *Cancer.* – 2019. – Vol. 126, № 6. – P. 1166–1174.
4. *Барчук А.С.* Адъювантная терапия меланомы: [Электронный источник]. – URL: <https://rosoncweb.ru/library/congress/ru/05/10.php>. Дата обращения: 26.05.2026.
5. *Жукова Н.В.* Адъювантная терапия меланомы кожи / *Н.В. Жукова, Р.В. Орлова, Е.А. Каледина и др.* // *Эффективная фармакотерапия.* – 2020. – Т. 16, № 18. – С. 30–38.
6. *Стряжковский Д.Л.* Меланома кожи. Клинические рекомендации RUSSCO, часть 1.2 / *Д.Л. Стряжковский, Н.Х. Абдулова, Л.В. Демидов и др.* // *Злокачественные опухоли.* – 2025. – Т. 15, № 3S2. – С. 322–354.
7. CheckMate 238: Nivolumab Shows Benefit as Adjuvant Melanoma Treatment: [Electronic source]. – URL: <https://ascopost.com/issues/october-25-2017/checkmate-238-nivolumab-shows-benefit-as-adjuvant-melanoma-treatment>. Accessed at: 26.05.2026.
8. Melanoma Patient Treatment Guide: Adjuvant and neoadjuvant treatment for melanoma: [Electronic source]. – URL: <https://melanomafocus.org/melanoma-patient-treatment-guide/melanoma-treatment/adjuvant-and-neoadjuvant-treatment-for-melanoma/>. Accessed at: 26.05.2026.
9. *Yasar A.* Neoadjuvant therapy in melanoma: Transforming the treatment landscape and future directions // *Cancer Therapy and Oncology International Journal.* – 2025. – Vol. 28, № 3. – P. 556237.
10. *Patel S.P.* Neoadjuvant–Adjuvant or Adjuvant-Only Pembrolizumab in Advanced Melanoma / *S.P. Patel, M. Othus, Y. Chen, G.P. Wright et al.* // *New England Journal of Medicine.* – 2023. – Vol. 388, № 9. – P. 813–823.
11. *Versluis J.M.* Survival update of neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma in the OpACIN and OpACIN-neo trials / *J.M. Versluis, A.M. Menzies, K. Sikorska, E.A. Rozeman et al.* // *Annals of Oncology.* – 2023. – Vol. 34, № 4. – P. 420–430.
12. *Blankenstein S.A.* Adjuvant systemic therapy in high-risk melanoma / *S.A. Blankenshyn, A.C.J. van Akkooi* // *Melanoma Research.* – 2019. – Vol. 29, № 4. – P. 358–364.
13. *Thomas D.* Adjuvant immunotherapy for melanoma / *D. Thomas, D.M. Bello* // *Journal of Surgical Oncology.* – 2021. – Vol. 123, № 6. – P. 789–797.
14. *Tarhini A.A.* Adjuvant Therapy of Melanoma // *Hematology/Oncology Clinics of North America.* – 2021. – Vol. 35, № 1. – P. 73–84.
15. *Sussman T.* Adjuvant immunotherapy for melanoma patients: Progress and opportunities / *T. Sussman, P. Ott* // *ESMO Open.* – 2024. – Vol. 9, № 2. – P. 102962.

16. Long G.V. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma / G.V. Long, A. Hauschild, M. Santinami, V. Atkinson et al. // *New England Journal of Medicine*. – 2017. – Vol. 377, № 19. – P. 1813–1823.
17. Ахметьянова А.Е. Современное представление об адъювантной лекарственной терапии меланомы кожи высокого риска / А.Е. Ахметьянова, К.В. Орлова, Д.В. Демидов // *Эффективная фармакотерапия*. – 2023. – Т. 19, № 16. – С. 14–19.
18. Самойленко И.В. Адъювантная таргетная терапия у пациентов с меланомой кожи: данные российской реальной клинической практики (исследование RATIONALE) / И.В. Самойленко, К.В. Орлова, Д.А. Танцырев и др. // *Современная Онкология*. – 2025. – Т. 27, № 3. – С. 246–257.
19. Prkačin I. Adjuvant Immunotherapy in Stage IIB/IIC Melanoma: Current Evidence and Future Directions / I. Prkačin, A. Brkić, N. Pondeljak, M. Mokos et al. // *Biomedicines*. – 2025. – Vol. 13, № 8. – P. 1894.
20. Ascierto P.A. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIB-C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial / P.A. Ascierto, M. Del Vecchio, M. Mandalà, H. Gogas et al. // *Lancet Oncology*. – 2020. – Vol. 21, № 11. – P. 1465–1477.
21. Eggermont A.M.M. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma (EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054): Distant metastasis-free survival results from a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial / A.M.M. Eggermont, C.U. Blanc, M. Mandalà, G.V. Long et al. // *Lancet Oncology*. – 2021. – Vol. 22, № 5. – P. 643–654.
22. Dummer R. Adjuvant dabrafenib plus trametinib versus placebo in patients with resected, BRAFV600-mutant, stage III melanoma (COMBI-AD): exploratory biomarker analyses from a randomised, phase 3 trial / R. Dummer, J.C. Brase, J. Garrett, C.D. Campbell et al. // *Lancet Oncology*. – 2020. – Vol. 21, № 3. – P. 358–372.
23. Amaria R.N. Neoadjuvant plus adjuvant dabrafenib and trametinib versus standard of care in patients with high-risk, surgically resectable melanoma: a single-centre, open-label, randomized, phase 2 trial / R.N. Amaria, P.A. Prieto, M.T. Tetzlaff, A. Reuben et al. // *Lancet Oncology*. – 2018. – Vol. 19, № 2. – P. 181–193.
24. Blankenstein S.A. Neoadjuvant Cytoreductive Treatment With BRAF/MEK Inhibition of Prior Unresectable Regionally Advanced Melanoma to Allow Complete Surgical Resection, REDUCTOR: A Prospective, Single-arm, Open-label Phase II Trial / S.A. Blankenshtein, M.W. Rohaan, W.M.C. Klop, B. van der Hiel et al. // *Annals of Surgery*. – 2021. – Vol. 274, № 2. – P. 383–389.
25. Blank C.U. Neoadjuvant nivolumab and ipilimumab in resectable stage III melanoma / C.U. Blanc, M.W. Lukas, R.A. Scoyler et al. // *New England Journal of Medicine*. – 2024. – Vol. 391, № 18. – P. 1696–1708.
26. Reijers I.L.M., et al. The impact of response-directed surgery and adjuvant therapy on long-term survival after neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in stage III melanoma: Three-year data of PRADO and OpACIN-neo // *Journal of Clinical Oncology*. – 2023. – Vol. 41, № 16 suppl. – P. 101.
27. Andtbacka R.H. Talimogene Laherparepvec Improves Durable Response Rate in Patients With Advanced Melanoma / R.H. Andtbacka, H.L. Kaufman, F. Collichio, T. Amatruda et al. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2015. – Vol. 33, № 25. – P. 2780–2788.
28. Dummer R. Neoadjuvant talimogene laherparepvec plus surgery versus surgery alone for resectable stage IIB-IVM1a melanoma: a randomized, open-label, phase 2 trial / R. Dummer, D.E. Gyorki, J. Hyngstrom, R. Corny et al. // *Nature Medicine*. – 2021. – Vol. 27, № 10. – P. 1789–1796.
29. Rohaan M.W. Neoadjuvant nivolumab + T-VEC combination therapy for resectable early stage or metastatic (IIB-IVM1a) melanoma with injectable disease: study protocol of the NIVeC trial / M.W. Rohaan, E.H.A. Stahlie, V. Franke, L.P. Zijker et al. // *BMC Cancer*. – 2022. – Vol. 22, № 1. – P. 851.
30. Tawbi H.A. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma / H.A. Tawbi, D. Schadendorf, E.J. Lipson, P.A. Ascierto et al. // *New England Journal of Medicine*. – 2022. – Vol. 386, № 1. – P. 24–34.
31. Amaria R.N. Neoadjuvant relatlimab and nivolumab in resectable melanoma / R.N. Amaria, M. Postow, E.M. Burton, M.T. Tetzlaff et al. // *Nature*. – 2022. – Vol. 611, № 7934. – P. 155–160.
32. Menzies A.M. Pathological response and survival with neoadjuvant therapy in melanoma: a pooled analysis from the International Neoadjuvant Melanoma Consortium (INMC) / A.M. Menzies, R.N. Amaria, E.A. Rozeman, A.C. Huang et al. // *Nature Medicine*. – 2021. – Vol. 27, № 2. – P. 301–309.
33. Versluis J.M.. Neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in synchronous clinical stage III melanoma / J.M. Versluis, I.L.M. Reijers, E.A. Rozeman, A.M. Menzies et al. // *European Journal of Cancer*. – 2021. – Vol. 148. – P. 51–57.
34. Schummer P. Neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in locally advanced melanoma: A real-world single-centre retrospective study / P. Schummer, V. Glutsch, L. Haug, M. Rosenfeldt et al. // *EJC Skin Cancer*. – 2023. – Vol. 1. – P. 100003.
35. Livingstone E. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus placebo in patients with resected stage IV melanoma with no evidence of disease (IMMUNED): final results of a randomised, double-blind, phase 2 trial / E. Livingstone, L. Zimmer, J.C. Hassel, M. Fluck et al. // *Lancet Oncology*. – 2022. – Vol. 23, № 9. – P. 1175–1186.
36. Qin Y. Biomarkers and computational models for predicting efficacy to tumor ICI immunotherapy / Y. Qin, M. Huo, X. Liu, S.C. Li // *Frontiers of Immunology*. – 2024. – Vol. 15. – P. 1368749.
37. Hieken T.J. Neoadjuvant Immunotherapy in Melanoma: The Paradigm Shift / T.J. Hieken, F. Kreidieh, V. Aedo-Lopez, M.S. Block et al. // *American Society of Clinical Oncology Education Book*. – 2023. – Vol. 43. – P. e390614.

38. Kluger H.M. PD-L1 studies across tumor types, its differential expression and predictive value in patients treated with immune checkpoint inhibitors / H.M. Kluger, C.R. Zito, G. Turcu, M.K. Baine et al. // *Clinical Cancer Research*. – 2017. – Vol. 23, № 15. – P. 4270–4279.
39. Wolchok J.D. Final, 10-Year Outcomes with Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Melanoma / J.D. Wolchok, V. Chiarion-Sileni, P. Rutkowski C.L. Cowey et al. // *New England Journal of Medicine*. – 2025. – Vol. 392, № 1. – P. 11–22.
40. Gajic Z.Z. Recurrent somatic mutations as predictors of immunotherapy response / Z.Z. Gajic, A. Deshpande, M. Legut et al. // *Nature Communications*. – 2022. – Vol. 13, № 1. – P. 3938.
41. Amaria R.N. Neoadjuvant immune checkpoint blockade in high-risk resectable melanoma / R.N. Amaria, S.M. Reddy, H.A. Tawbi, M.A. Davies et al. // *Nature Medicine*. – 2018. – Vol. 24, № 11. – P. 1649–1654.
42. Attrill G.H. Higher proportions of CD39+ tumor-resident cytotoxic T cells predict recurrence-free survival in patients with stage III melanoma treated with adjuvant immunotherapy / G.H. Attrill, C.N. Owen, T. Ahmed, I.A. Vergara et al. // *Journal of Immunotherapy and Cancer*. – 2022. – Vol. 10, № 5. – e004771.
43. Hoesjmakers L.L. Biomarker-Driven Personalization of Neoadjuvant Immunotherapy in Melanoma / L.L. Hoesjmakers, I.L.M. Reijers, C.U. Blank // *Cancer Discovery*. – 2023. – Vol. 13, № 11. – P. 2319–2338.
44. Simpson R.C. Diet-driven microbial ecology underpins associations between cancer immunotherapy outcomes and the gut microbiome / R.C. Simpson, E.R. Shanahan, M. Battem, I.L.M. Reijers et al. // *Nature Medicine*. – 2022. – Vol. 28, № 11. – P. 2344–2352.
45. Pinato D.J. Association of Prior Antibiotic Treatment with Survival and Response to Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients with Cancer / D.J. Pinato, S. Howlett, D. Ottawani et al. // *JAMA Oncology*. – 2019. – Vol. 5, № 12. – P. 1774–1778.
46. Yousefi Y. Microbiome bacterial influencers of host immunity and response to immunotherapy / Y. Yousefi, K.J. Baines, S. Maleki-Vareki // *Cell Reports Medicine*. – 2024. – Vol. 5, № 4. – P. 101487.
47. Eroglu Z. Circulating tumor DNA-based molecular residual disease detection for treatment monitoring in advanced melanoma patients / Z. Eroglu, S. Krinshpun, E. Kalashnikova, S. Sudhaman et al. // *Cancer*. – 2023. – Vol. 129, № 11. – P. 1723–1734.
48. Long G.V. Association of pre-treatment ctDNA with disease recurrence and clinical and translational factors in patients with stage IIIB-D/IV melanoma treated with adjuvant immunotherapy (CheckMate 915) / G.V. Long, K. Desai, T. Tang, J.S. Weber et al. // *Annals Oncology*. – 2022. – Vol. 33, № 7. – P. S904.
49. Hailemichael Y. Interleukin-6 blockade abrogates immunotherapy toxicity and promotes tumor immunity / Y. Hailemichael, D.H. Johnson, N. Abdel-Wahab, W.C. Foo et al. // *Cancer Cell*. – 2022. – Vol. 40, № 5. – P. 509–523.e6.
50. Johannet P. Baseline Serum Autoantibody Signatures Predict Recurrence and Toxicity in Melanoma Patients Receiving Adjuvant Immune Checkpoint Blockade / P. Johannet W. Liu, D. Fenyö, M. Wind-Rotolo et al. // *Clinical Cancer Research*. – 2022. – Vol. 28, № 18. – P.4121–4130.

References

1. Gershenwald J.E., Scolyer R.A., Hess K.R., Sondak V.K., Long G.V., Ross M.I., et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin*. 2017 Nov; 67(6): 472-492. Doi: 10.3322/caac.21409.
2. Vargas G.M., Farooq M.S., Karakousis G.C. Adjuvant therapy for high-risk stage II melanoma: Current paradigms in management and future directions. *Cancers (Basel)*. 2024 Jul 25;16(15):2690. Doi: 10.3390/cancers16152690.
3. Poklepovic A.S., Luke J.J. Considering adjuvant therapy for stage II melanoma. *Cancer*. 2019 Mar 15; 126(6): 1166–1174. Doi: 10.1002/cncr.32585.
4. [Barchuk A.S. Adjuvant therapy of melanoma. V Rossiyskaya onkologicheskaya konferentsiya website. Available at: https://rosoncweb.ru/library/congress/ru/05/10.php(https://rosoncweb.ru/library/congress/ru/05/10.php). Accessed May 26, 2026. (In Russ)]
5. [Shukova N.V., Orlova R.V., Kaledina E.A., et al. Adjuvant therapy of cutaneous melanoma. *Effektivnaya farmakoterapiya*. 2020; 16(18): 30-38. (In Russ)]. Doi: 10.33978/2307-3586-2020-16-18-30-38.
6. [Stroyakovskiy D.L., Abduloeva N.Kh., Demidov L.V., et al. Melanoma of the skin. Russian clinical guidelines RUSSCO, part 1.2. Malignant Tumours. 2025;15(3S2):322-354. (In Russ)] doi: 10.18027/2224-5057-2025-15-3s2-1.2-12.
7. CheckMate 238: Nivolumab Shows Benefit as Adjuvant Melanoma Treatment. Available at: <https://ascopost.com/issues/october-25-2017/checkmate-238-nivolumab-shows-benefit-as-adjuvant-melanoma-treatment>. Accessed May 26, 2026.
8. Melanoma Patient Treatment Guide: Adjuvant and neoadjuvant treatment for melanoma. Available at: <https://melanomafocus.org/melanoma-patient-treatment-guide/melanoma-treatment/adjuvant-and-neoadjuvant-treatment-for-melanoma/>. Accessed May 26, 2026.
9. Yasar A. Neoadjuvant therapy in melanoma: Transforming the treatment landscape and future directions. *Cancer Ther Oncol Int J*. 2025 Feb; 28(3): 556237. doi: 10.19080/СТОИJ.2025.28.556237.

10. Patel S.P., Othus M., Chen Y., Wright G.P. Jr, Yost K.J., Hyngstrom J.R., et al. Neoadjuvant-adjuvant or adjuvant-only pembrolizumab in advanced melanoma. *N Engl J Med.* 2023 Mar 2; 388(9): 813-823. doi: 10.1056/NEJMoa2211437. PMID:36856617.

11. Versluis J.M., Menzies A.M., Sikorska K., Rozeman E.A., Saw R.P.M., van Houdt W.J., et al. Survival update of neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in macroscopic stage III melanoma in the OpACIN and OpACIN-neo trials. *Ann Oncol.* 2023 Apr; 34(4): 420-430. Doi: 10.1016/j.annonc.2023.01.004.

12. Blankenstein S.A., van Akkooi A.C.J. Adjuvant systemic therapy in high-risk melanoma. *Melanoma Res.* 2019 Aug; 29(4): 358–364. doi: 10.1097/CMR.0000000000000604.

13. Thomas D., Bello D.M. Adjuvant immunotherapy for melanoma. *J Surg Oncol.* 2021 May; 123(6): 789–797. doi: 10.1002/jso.26329.

14. Tarhini A.A. Adjuvant Therapy of Melanoma. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2021 Feb; 35(1): 73–84. doi: 10.1016/j.hoc.2020.08.012.

15. Sussman T., Ott P. Adjuvant immunotherapy for melanoma patients: Progress and opportunities. *ESMO Open.* 2024 Feb; 9(2): 102962. Doi: 10.1016/j.esmoop.2024.102962.

16. Long G.V., Hauschild A., Santinami M., Atkinson V., Mandalà M., Chiarion-Sileni V., Larkin J., Nyakas M., Dutriaux C., Haydon A., Robert C., Mortier L., Schachter J., Schadendorf D., Lesimple T., Plummer R., Ji R., Zhang P., Mookerjee B., Legos J., Kefford R., Dummer R., Kirkwood J.M. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med.* 2017 Nov 9; 377(19): 1813-1823. Doi: 10.1056/NEJMoa1708539. PMID:28891408.

17. [Akhmetyanova A.E., Orlova K.V., Demidov L.V. Modern concept of adjuvant drug therapy for high-risk cutaneous melanoma. *Effektivnaya farmakoterapiya.* 2023; 19(16): 14–19. (In Russ)] doi: 10.33978/2307-3586-2023-19-16-14-19.

18. [Samoilenko I.V., Orlova K.V., Tantsyrev D.A., Sharov S.V., Sultanbaev A.V., Akopyan A.A., Leushina N.V., Rossokha E.I., Abdelgafur Omar A.M., Pokataev I.A., Chupriyanova T.V., Romanchuk O.V., Shkradyuk A.V., Musaeva N.E., Mironov O.V., Ryabets N.G., Shesterikova O.O., Tyugina Y.A., Zubkova E.V., Prokudina N.V., Baturina K.D., Dmitrieva N.Yu., Ruzavina E.I., Ivanova-Radkevich V.I., Matveeva O.N., Kogay E.V., Demidov L.V. Adjuvant targeted therapy in patients with cutaneous melanoma: data from Russian real-world clinical practice (RATIONALE study). *Sovremennaya Onkologiya.* 2025; 27(3): 246–257. (In Russ)] doi: 10.26442/18151434.2025.3.203476.

19. Prkačin I., Brkić A., Pondeljak N., Mocos M., Gačina K., Šitum M. Adjuvant Immunotherapy in Stage IIB/IIC Melanoma: Current Evidence and Future Directions. *Biomedicines.* 2025 Aug 4; 13(8): 1894. doi: 10.3390/biomedicines13081894. PMID:40868149.

20. Ascierto P.A., Del Vecchio M., Mandalà M., Gogas H., Arance A.M., et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB-C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020 Nov; 21(11): 1465-1477. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30494-0.

21. Eggermont A.M.M., Blank C.U., Mandalà M., Long G.V., Atkinson V.G., et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma (EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054): Distant metastasis-free survival results from a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 May; 22(5): 643-654. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00065-6.

22. Dummer R., Brase J.C., Garrett J., Campbell C.D., Gasal E., et al. Adjuvant dabrafenib plus trametinib versus placebo in patients with resected, BRAFV600-mutant, stage III melanoma (COMBI-AD): exploratory biomarker analyses from a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020 Mar; 21(3): 358–372. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30062-0.

23. Amaria R.N., Prieto P.A., Tetzlaff M.T., Reuben A., Andrews M.C., et al. Neoadjuvant plus adjuvant dabrafenib and trametinib versus standard of care in patients with high-risk, surgically resectable melanoma: a single-centre, open-label, randomized, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2018 Feb; 19(2): 181-193. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30015-9.

24. Blankenstein S.A., Rohaan M.W., Klop W.M.C., van der Hiel B., van de Wiel B.A., et al. Neoadjuvant Cytoreductive Treatment With BRAF/MEK Inhibition of Prior Unresectable Regionally Advanced Melanoma to Allow Complete Surgical Resection, REDUCTOR: A Prospective, Single-arm, Open-label Phase II Trial. *Ann Surg.* 2021 Aug 1; 274(2): 383-389. Doi: 10.1097/SLA.0000000000004791.

25. Blank C.U., Lucas M.W., Scolyer R.A., et al. Neoadjuvant nivolumab and ipilimumab in resectable stage III melanoma. *N Engl J Med.* 2024 Oct 31; 391(18): 1696-1708. Doi: 10.1056/NEJMoa2402604.

26. Reijers I.L.M., et al. The impact of response-directed surgery and adjuvant therapy on long-term survival after neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in stage III melanoma: Three-year data of PRADO and OpACIN-neo. *J Clin Oncol.* 2023; 41(16 suppl): 101. Doi: 10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.101.

27. Andtbacka R.H., Kaufman H.L., Collichio F., Amatruda T., Senzer N., et al. Talimogene Laherparepvec Improves Durable Response Rate in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol.* 2015 Sep 1; 33(25): 2780-2788. Doi: 10.1200/JCO.2014.58.3377.

28. Dummer R., Gyorki D.E., Hyngstrom J., Berger A.C., Conry R., Demidov L., et al. Neoadjuvant talimogene laherparepvec plus surgery versus surgery alone for resectable stage IIIB-IVM1a melanoma: a randomized, open-label, phase 2 trial. *Nat Med.* 2021 Oct; 27(10): 1789-1796. Doi: 10.1038/s41591-021-01510-7.

29. *Rohaan M.W., Stahlie E.H.A., Franke V., Zijlker L.P., Wilgenhof S., et al.* Neoadjuvant nivolumab + T-VEC combination therapy for resectable early stage or metastatic (IIIB-IVM1a) melanoma with injectable disease: study protocol of the NIVeC trial. *BMC Cancer*. 2022 Aug 11; 22(1): 851. Doi: 10.1186/s12885-022-09941-4.
30. *Tawbi H.A., Schadendorf D., Lipson E.J., Ascierto P.A., Matamala L., et al.* Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2022 Jan 6; 386(1): 24-34. Doi: 10.1056/NEJMoa2109970.
31. *Amaria R.N., Postow M., Burton E.M., Tetzlaff M.T., Ross M.I., et al.* Neoadjuvant relatlimab and nivolumab in resectable melanoma. *Nature*. 2022 Nov; 611(7934): 155-160. Doi: 10.1038/s41586-022-05368-1.
32. *Menzies A.M., Amaria R.N., Rozeman E.A., Huang A.C., Tetzlaff M.T., et al.* Pathological response and survival with neoadjuvant therapy in melanoma: a pooled analysis from the International Neoadjuvant Melanoma Consortium (INMC). *Nat Med*. 2021 Feb; 27(2): 301-309. Doi: 10.1038/s41591-020-01188-3.
33. *Versluis J.M., Reijers I.L.M., Rozeman E.A., Menzies A.M., van Akkooi A.C.J., et al.* Neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in synchronous clinical stage III melanoma. *Eur J Cancer*. 2021 May; 148: 51-57. Doi: 10.1016/j.ejca.2021.01.044.
34. *Schummer P., Glutsch V., Haug L., Rosenfeldt M., Lock J., et al.* Neoadjuvant ipilimumab plus nivolumab in locally advanced melanoma: A real-world single-centre retrospective study. *EJC Skin Cancer*. 2023; 1: 100003. Doi: 10.1016/j.ejcskn.2023.100003.
35. *Livingstone E., Zimmer L., Hassel J.C., Fluck M., Eigentler T.K., et al.* Adjuvant nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus placebo in patients with resected stage IV melanoma with no evidence of disease (IMMUNED): final results of a randomised, double-blind, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2022 Sep; 23(9): 1175-1186. Doi: 10.1016/S1470-2045(22)00441-2.
36. *Qin Y., Huo M., Liu X., Li S.C.* Biomarkers and computational models for predicting efficacy to tumor ICI immunotherapy. *Front Immunol*. 2024 Mar 7; 15: 1368749. Doi: 10.3389/fimmu.2024.1368749.
37. *Hieken T.J., Kreidieh F., Aedo-Lopez V., Block M.S., McArthur G.A., et al.* Neoadjuvant Immunotherapy in Melanoma: The Paradigm Shift. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2023 Jun; 43: e390614. Doi: 10.1200/EDBK_390614.
38. *Kluger H.M., Zito C.R., Turcu G., Baine M.K., Zhang H., et al.* PD-L1 studies across tumor types, its differential expression and predictive value in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *Clin Cancer Res*. 2017 Aug 1; 23(15): 4270-4279. Doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-3146.
39. *Wolchok J.D., Chiarion-Sileni V., Rutkowski P., Cowey C.L., Schadendorf D., et al.* Final, 10-Year Outcomes with Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2025 Jan 2; 392(1): 11-22. Doi: 10.1056/NEJMoa2407519.
40. *Gajic Z.Z., Deshpande A., Legut M., Imieliński M., Sanjana N.E.* Recurrent somatic mutations as predictors of immunotherapy response. *Nat Commun*. 2022 Jul 11; 13(1): 3938. Doi: 10.1038/s41467-022-31590-z.
41. *Amaria R.N., Reddy S.M., Tawbi H.A., Davies M.A., Ross M.I., et al.* Neoadjuvant immune checkpoint blockade in high-risk resectable melanoma. *Nat Med*. 2018 Nov; 24(11): 1649-1654. Doi: 10.1038/s41591-018-0197-1.
42. *Attrill G.H., Owen C.N., Ahmed T., Vergara I.A., Colebatch A.J., et al.* Higher proportions of CD39+ tumor-resident cytotoxic T cells predict recurrence-free survival in patients with stage III melanoma treated with adjuvant immunotherapy. *J Immunother Cancer*. 2022 May; 10(5): e004771. Doi: 10.1136/jitc-2022-004771.
43. *Hoeijmakers L.L., Reijers I.L.M., Blank C.U.* Biomarker-Driven Personalization of Neoadjuvant Immunotherapy in Melanoma. *Cancer Discov*. 2023 Nov 1; 13(11): 2319-2338. Doi: 10.1158/2159-8290.CD-23-0143.
44. *Simpson R.C., Shanahan E.R., Batten M., Reijers I.L.M., Read M., et al.* Diet-driven microbial ecology underpins associations between cancer immunotherapy outcomes and the gut microbiome. *Nat Med*. 2022 Nov; 28(11): 2344–2352. Doi: 10.1038/s41591-022-02101-w.
45. *Pinato D.J., Howlett S., Ottaviani D., et al.* Association of Prior Antibiotic Treatment with Survival and Response to Immune Checkpoint Inhibitor Therapy in Patients with Cancer. *JAMA Oncol*. 2019 Dec 1; 5(12): 1774-1778. doi: 10.1001/jamaoncol.2019.2785.
46. *Yousefi Y., Baines KJ, Maleki Vareki S.* Microbiome bacterial influencers of host immunity and response to immunotherapy. *Cell Rep Med*. 2024 Apr 16; 5(4): 101487. doi: 10.1016/j.xcrm.2024.101487.
47. *Eroglu Z., Krinshpun S., Kalashnikova E., Sudhaman S., Topcu T.O., et al.* Circulating tumor DNA-based molecular residual disease detection for treatment monitoring in advanced melanoma patients. *Cancer*. 2023 Jun 1; 129(11): 1723-1734. Doi: 10.1002/cncr.34701.
48. *Long G.V., Desai K., Tang T., Weber J.S., Dolfi S., et al.* Association of pre-treatment ctDNA with disease recurrence and clinical and translational factors in patients with stage IIIB-D/IV melanoma treated with adjuvant immunotherapy (CheckMate 915). *Ann Oncol*. 2022 Sep; 33(suppl 7): S904. doi: 10.1016/j.annonc.2022.07.915.
49. *Hailemichael Y., Johnson D.H., Abdel-Wahab N., Foo W.C., Bentebibel S.E., et al.* Interleukin-6 blockade abrogates immunotherapy toxicity and promotes tumor immunity. *Cancer Cell*. 2022 May 9; 40(5): 509-523.e6. doi: 10.1016/j.ccell.2022.04.004.
50. *Johannet P., Liu W., Fenyö D., Wind-Rotolo M., Krogsgaard M., et al.* Baseline Serum Autoantibody Signatures Predict Recurrence and Toxicity in Melanoma Patients Receiving Adjuvant Immune Checkpoint Blockade. *Clin Cancer Res*. 2022 Sep 15; 28(18): 4121-4130. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-3146.