



Выживаемость пациентов с первичной меланомой кожи 0-IIa и IIb-IIc st., в зависимости от наличия в ткани опухоли мутации *BRAF* и способа хирургического лечения

©С.А. Яргунин^{1,4*}, И.В. Решетов^{1,2}, Я.Н. Шойхет³, С.И. Самойлова², О.Ю. Чухрай⁴,
С.Н. Пятаков^{5,6}, В.С. Яргунин⁷

¹ Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА, Москва, Россия

² Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

³ Алтайский государственный медицинский университет, Барнаул, Россия

⁴ Клинический онкологический диспансер № 1, Краснодар, Россия

⁵ Кубанский государственный медицинский университет, Краснодар, Россия

⁶ Городская больница № 4, Сочи, Краснодар

⁷ Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург, Россия

* С.А. Яргунин, Академия постдипломного образования ФГБУ ФНКЦ ФМБА, 119435, Москва, ул. Большая Пироговская, 6, стр. 1., syargya@yandex.ru

Поступила в редакцию 2 февраля 2024 г. Исправлена 14 февраля 2024 г. Принята к печати 20 февраля 2024 г.

Резюме

Актуальность: Меланома кожи является чрезвычайно агрессивным заболеванием с непредсказуемым прогнозом. Даже у пациентов со сходными параметрами опухоли и объемом хирургического лечения показатели выживаемости могут отличаться. Объем хирургической резекции первичной меланомы кожи является устоявшейся величиной, а наличие мутации в гене *BRAF* в опухоли – неблагоприятным прогностическим фактором выживаемости пациентов. Наличие мутации используется в основном как маркер для назначения таргетной терапии. Неизученными остаются вопросы влияния объема хирургического вмешательства и способа восстановления дефекта тканей на выживаемость пациентов сходных стадий. Также не изучались вопросы влияния мутации гена *BRAF* в опухоли на выживаемость больных с меланомой кожи, в зависимости от способа хирургического вмешательства. Проанализированы результаты хирургического лечения 221 пациента с первичной меланомой кожи 0-IIa и IIb-IIc st., у которых была определена мутация *BRAF* и выполнен разный объем иссечения опухоли с закрытием операционного дефекта тканей.

Цель исследования: Проанализировать влияние наличия мутации *BRAF* в опухоли на 5-летнюю выживаемость пациентов с первичной меланомой кожи 0-IIa и IIb-IIc st., в зависимости от объема оперативного лечения и способа замещения дефекта тканей.

Материалы и методы: Использованы данные о 221 пациенте с первичной меланомой кожи 0-IIa и IIb-IIc st., которые оценивались по наличию или отсутствию мутации *BRAF*, объему иссечения опухоли, способу закрытия дефекта тканей. Пациенты были разделены на 2 группы: основную (с выполнением широкого иссечения опухоли и пластическим замещением дефекта тканей) и группу сравнения (со стандартным отступлением от края опухоли и линейным ушиванием дефекта тканей). Всем пациентам после оперативного вмешательства выполнен анализ опухоли на наличие мутации *BRAF* в гене *p.V600E/K* ПЦР – методом real-time. ДНК выделялась с помощью набора cobas[®] DNA Sample Preparation Kit на анализаторе cobas Z480. Применены методы статистической обработки полученного материала: частотный анализ, z-test для проверки равенства долей, метод анализа выживаемости Каплана-Мейера. Использованы пакеты MedCalc 12.5 (1993–2013, MedCalc Software) и SPSS 26 (IBM Corp., 2019 г., IBM SPSS Statistics для Windows, Армонк, Нью-Йорк, США).

Результаты: Выявлено, что применение широкого иссечения первичной меланомы кожи 0-IIa и IIb-IIc st. у пациентов с последующим пластическим замещением дефекта тканей по сравнению с пациентами со стандартным отступлением от края первичной опухоли и линейным ушиванием дефекта тканей увеличивало 5-летнюю выживаемость без прогрессирования, а у пациентов 0-IIa st. – 5-летнюю общую выживаемость. У пациентов с 0-IIa st. и положительной мутацией в гене *BRAF* были улучшены показатели 5-летней выживаемости без прогрессирования при применении широкого способа иссечения опухоли с реконструктивно-пластическим компонентом закрытия дефекта.

Выводы: У пациентов с первичной МК 5-летняя выживаемость без прогрессирования была больше при выполнении им широкого иссечения первичной опухоли с последующим пластическим замещением дефекта тканей, чем у пациентов со стандартным иссечением первичной опухоли и линейным ушиванием дефекта тканей с 0-IIa st. на 20,9% ($p = 0,005$), и в 5-летней общей выживаемости на 13,0% ($p = 0,031$); у пациентов с IIb-IIc st. в 5-летней выживаемости без прогрессирования на 23,7% ($p = 0,017$) без влияния мутации в гене *BRAF*. У пациентов с 0-IIa st. и положительной мутацией в гене *BRAF* с широким иссечением первичной опухоли выявлено увеличение 5-летней выживаемости без прогрессирования по сравнению с пациентами со стандартным отступом при иссечении опухоли на 20,7% ($p = 0,047$).

Ключевые слова: меланома кожи, мутация в гене *BRAF*, хирургическое лечение, выживаемость без прогрессирования, общая выживаемость

Цитировать: Яргунин С.А., Решетов И.В., Шойхет Я.Н. и др. Выживаемость пациентов с первичной меланомой кожи 0-IIa и IIb-IIc st., в зависимости от наличия в ткани опухоли мутации *BRAF* и способа хирургического лечения. *Инновационная медицина Кубани*. 2024;9(1):8–17. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-1-8-17>



Survival of Patients With Primary Cutaneous Melanoma (Stages 0-IIA and IIB-IIC), Depending on the Presence of the *BRAF* Mutation in the Tumor and Surgical Treatment Option

©Sergey A. Yargunin^{1,4*}, Igor V. Reshetov^{1,2}, Yakov N. Shoykhet³, Svetlana I. Samoylova², Olga Yu. Chukhrai⁴, Stanislav N. Pyatakov^{5,6}, Vladimir S. Yargunin⁷

¹ Academy of Postgraduate Education, Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies, Federal Medical-Biological Agency, Moscow, Russian Federation

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russian Federation

³ Altai State Medical University, Barnaul, Russian Federation

⁴ Clinical Oncology Dispensary No. 1, Krasnodar, Russian Federation

⁵ Kuban State Medical University, Krasnodar, Russian Federation

⁶ Sochi City Hospital No. 4, Sochi, Russian Federation

⁷ Saint Petersburg State Pediatric Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

* Sergey A. Yargunin, Academy of Postgraduate Education, building 1, ulitsa Bolshaya Pirogovskaya 6, Moscow, 119435, Russian Federation, syargya@yandex.ru

Received: February 2, 2024. Received in revised form: February 14, 2024. Accepted: February 20, 2024.

Abstract

Background: Cutaneous melanoma is an extremely aggressive disease with an unpredictable prognosis. Even among patients with similar tumor parameters and extent of surgical treatment, survival may vary. The extent of surgical resection of primary cutaneous melanoma is well-established, and a *BRAF* mutation in the tumor is an unfavorable prognostic factor for patient survival. The mutation presence is mainly used as a marker for prescribing targeted therapy. The impact of the extent of surgery and the method for restoring a tissue defect on survival of patients with similar stages remains unexplored. The impact of the *BRAF* mutation in the tumor on survival of patients with cutaneous melanoma depending on the surgery method has also not been studied. We analyzed the surgical treatment outcomes of 221 patients with primary cutaneous melanoma (stages 0-IIA and IIB-IIC) who were found to have the *BRAF* mutation and underwent different extents of tumor excision with closure of the surgical tissue defect.

Objective: To analyze the impact of the *BRAF* mutation in the tumor on 5-year survival of patients with primary cutaneous melanoma (stages 0-IIA and IIB-IIC), depending on the extent of surgery and the method of replacing the tissue defect.

Materials and methods: We used data from 221 patients with primary cutaneous melanoma (stages 0-IIA and IIB-IIC) and assessed their *BRAF* mutation status, extent of tumor excision, and method of closing the tissue defect. The patients were divided into 2 groups: the main group (wide excision of the tumor and plastic replacement of the tissue defect) and the comparison group (standard margin and linear closure of the tissue defect). After surgery, all the patients underwent tumor analysis for the *BRAF* p.V600E/K mutation using real-time PCR. DNA was isolated using the cobas® DNA Sample Preparation Kit on a cobas® z 480 analyzer. We used the following statistical methods: frequency analysis, *z* test to check the equality, and Kaplan-Meier survival analysis and such software as MedCalc 12.5 (1993-2013, MedCalc Software) and SPSS 26 (IBM Corp, 2019, IBM SPSS Statistics for Windows, Armonk, NY, USA).

Results: Wide excision of primary cutaneous melanoma (stages 0-IIA and IIB-IIC) was found to increase 5-year progression-free survival in patients with subsequent plastic replacement of the tissue defect compared with patients with standard margin and linear closure of the tissue defect and 5-year overall survival in patients with stage 0-IIA melanoma. In patients with 0-IIA stage melanoma and positive *BRAF* mutation test results, wide excision with reconstructive and plastic defect closure improved the 5-year progression-free survival.

Conclusions: The 5-year progression-free survival and 5-year overall survival increased by 20.9% ($P = .005$) and 13.0% ($P = .031$), respectively, in patients who underwent wide excision of primary cutaneous melanoma followed by plastic replacement of the tissue defect compared with patients with standard excision of primary tumors and linear closure of the tissue defect. The 5-year progression-free survival increased by 23.7% ($P = .017$) in patients with stage IIB-IIC melanoma, regardless of the *BRAF* mutation. In patients with 0-IIa stage melanoma and positive *BRAF* mutation test results who underwent wide excision, the 5-year progression-free survival increased by 20.7% ($P = .047$) compared with patients who underwent tumor excision with a standard margin.

Keywords: cutaneous melanoma, *BRAF* mutation, surgical treatment, progression-free survival, overall survival

Cite this article as: Yargunin SA, Reshetov IV, Shoykhet YN, et al. Survival of patients with primary cutaneous melanoma (stages 0-IIA and IIB-IIC), depending on the presence of the *BRAF* mutation in the tumor and surgical treatment option. *Innovative Medicine of Kuban*. 2024;9(1):8–17. <https://doi.org/10.35401/2541-9897-2024-9-1-8-17>

Введение

Заболеемость меланомой кожи (МК), одной из самых агрессивных форм опухолей кожи, в последние годы неуклонно растет [1, 2]. Несмотря на радикальность оперативного вмешательства у сходных пациентов с МК, частота локорегионарного и отдаленного метастазирования остается непредсказуемой [3, 4]. В последнее время большой интерес уделяется микроокружению первичной меланомы кожи [5], представляющему собой многокомпонентную и сложную сеть взаимодействий, способную усиливать или ослаблять

иммуносупрессивные условия опухолевого окружения меланомы, а также биологии опухоли, способных влиять на эффективность лечения [6]. Биологические свойства МК, такие как *BRAF* и PD-L [7], также могут быть предикторами выживаемости пациентов и используются в основном как факторы назначения лекарственного лечения [8, 9]. Стандартом лечения первичной МК является иссечение первичной опухоли, в том числе лимфаденэктомия при метастазах в регионарные лимфоузлы [10–12]. Тем не менее, есть исследования, показывающие, что ишемия краев операционной раны

с последующим грубым фиброзом может служить фактором рецидивирования и метастазирования опухолевого процесса [13–15].

Таким образом, становится очевидным изучение влияния некоторых биологических особенностей МК, таких как мутация *BRAF* на выживаемость больных при использовании широкого иссечения опухоли с пластическим замещением дефекта тканей. У 221 пациента с первичной меланомой кожи 0–IIc st. был проведен комплексный анализ эффективности хирургического лечения с изучением мутации гена *BRAF*, объема иссечения опухоли, способа закрытия дефекта тканей.

Материалы и методы

В основу исследования положены данные о 221 пациенте, проходившем лечение в Краснодарском Краевом онкологическом диспансере № 1 в 2013 г., с последующим 5-летним наблюдением. Критерии включения: больные от 18–79 лет с диагностированной первичной меланомой кожи 0–IIa и IIb–IIc st., которым выполнялось хирургическое удаление первичной меланомы кожи. Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании. Протокол исследования одобрен на заседании локального этического комитета Алтайского государственного медицинского университета Минздрава РФ (выписка из протокола № 8 от 10.07.2017 г.).

Критерии невключения: пациенты моложе 18 лет, больные с иными стадиями, чем 0–IIc st. и пациенты, отказавшиеся подписать информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения: изменение диагноза или стадии после патогистологического заключения или биопсии регионарного лимфоузла с доказанным метастатическим поражением.

Диагностические критерии для пациентов с меланомой кожи 0–IIa и IIb–IIc st.: морфологическое исследование с подтверждением меланомы соответствующей стадии, а также выполненное исследование

мутации *BRAF* (подтверждающее ее наличие или отсутствие в опухоли).

Целевые показатели исследования

Основной показатель исследования: 5-летняя выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость пациентов 0–IIa и IIb–IIc st., в зависимости от объема хирургического вмешательства и наличия/отсутствия мутации в гене *BRAF* в опухоли.

Дополнительные показатели настоящим исследованием не предусмотрены.

Подбор пациентов в группы исследования осуществлялся на основе объема оперативного вмешательства, выполнения пластических манипуляций по закрытию операционного дефекта тканей и наличия/отсутствия мутации *BRAF* в опухоли и стадии заболевания (0–IIa и IIb–IIc st.). Всем пациентам выполнялась дерматоскопия для уточнения диагноза «меланома». Альтернативой выполнения биопсии сигнальных лимфоузлов служило тщательное УЗИ всех периферических лимфоузлов с оценкой их архитектоники (что согласовывалось с клиническими рекомендациями на момент лечения пациентов), брюшной полости и малого таза. При выявлении подозрения на метастатическое поражение лимфоузла выполнялась его пункционная биопсия под УЗ-контролем. При «отрицательном узле» и сохраняющемся подозрении на метастазирование проводилась трехкратно тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия; при подтверждении метастатического поражения пациент относился к группе с III st. У всех пациентов выполнено иссечение первичной МК с последующим закрытием дефекта тканей. Все пациенты были разделены на 2 группы по признаку иссечения первичной опухоли и способу закрытия послеоперационного дефекта тканей, описанных в протоколах оперативного вмешательства.

Группа пациентов с 0–IIa st. ($n = 128$): в основную группу отнесено 69 пациентов (33 пациента с *BRAF* «+» и 36 пациентов с *BRAF* «–»), в группу сравнения отнесено 59 пациентов (39 пациентов с *BRAF* «+» и 20 пациентов с *BRAF* «–») (рис. 1).

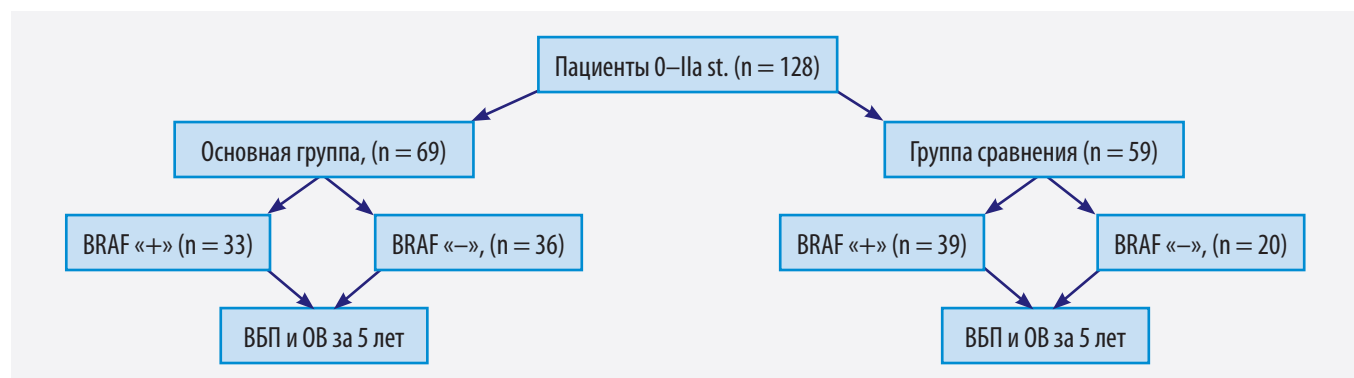


Рисунок 1. Дизайн исследования пациентов 0–IIa st.
Figure 1. Study design, patients with stage 0-IIA melanoma

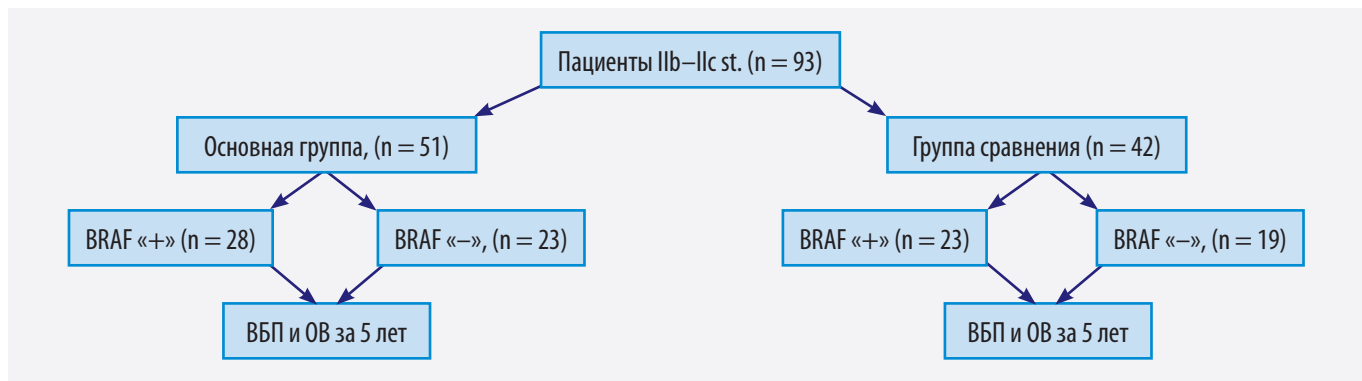


Рисунок 2. Дизайн исследования пациентов с меланомой кожи IIb–IIIc st
Figure 2. Study design, patients with stage IIb–IIIc melanoma

Группа пациентов с IIb–IIIc st. (n = 93): в основную группу отнесен 51 пациент (28 пациентов с *BRAF* «+» и 23 пациента с *BRAF* «-»), в группу сравнения отнесено 42 пациента (23 пациента с *BRAF* «+» и 19 пациентов с *BRAF* «-») (рис. 2).

Исследованы образцы тканей у всех пациентов с первичной МК на мутацию *BRAF* в гене *p.V600E/K* у 221 пациента. Мутация *BRAF* исследовалась в первичных опухолях пациентов с МК в гене *p.V600E/K* ПЦР-методом real-time. Для анализа ДНК выделялась с помощью набора cobas 4800 *BRAF V600* Mutation DNA Sample Preparation Kit (Roche Diagnostics GmbH, Германия) на анализаторе cobas Z480.

Пациенты с 0–IIa st. не получали адъювантного лечения и находились под динамическим наблюдением, все пациенты с IIb–IIIc st. получали интерферон-α в адъювантном режиме.

Группы были сравнимы по стадии заболевания, распределению мутации гена *BRAF*, полу, возрасту, индексу массы тела, наличию сопутствующих заболеваний ($p > 0,050$).

Все пациенты находились под наблюдением в течение 5 лет на предмет выживаемости без прогрессирования (ВБП) и скорректированной меланомаспецифической общей выживаемости (ОВ).

Применены методы статистической обработки полученного материала: частотный анализ, z-test для проверки равенства долей, метод анализа выживаемости Каплан-Майера. Использованы пакеты MedCalc 12.5 (1993–2013, MedCalc Software) и SPSS 26 (IBM Corp., 2019 г., IBM SPSS Statistics для Windows, Армонк, Нью-Йорк, США).

Результаты исследования

Влияние стадии первичной МК и наличия мутации *BRAF* в опухоли на 5-летние результаты выживаемости пациентов, в зависимости от способа хирургического лечения

В основной группе у пациентов 0–IIa st. с широким иссечением опухоли и пластикой дефекта тканей

по отношению к пациентам из группы сравнения со стандартным иссечением опухоли и линейным ушиванием дефекта тканей показатели ВБП были статистически выше на 20,9% (87,0 и 66,1%; $p = 0,005$), а 5-летней ОВ на 13,0% (92,7 и 79,7%; $p = 0,031$) (табл. 1).

Для ВБП и ОВ пациентов первичной МК 0–IIa st. медиана выживаемости не достигнута (рис. 3, 4).

Динамика ВБП у пациентов с основной группы и группы сравнения различалась на уровне значимости $p = 0,006$. ВБП у пациентов основной группы стабилизировалась к 40 мес., без пластики – к 60 мес. Таким образом, по достижении данных временных отрезков уровень прогрессирования оставался практически одинаковым (рис. 3). На динамику ОВ тип хирургического вмешательства также оказывал статистически значимое влияние ($p = 0,024$) без достижения медианного порога выживаемости в обеих группах сравнения с стабилизацией уровня выживаемости по достижении 5-летнего периода (рис. 4).

При сравнении групп: у пациентов из основной группы с *BRAF* «+» МК с 0–IIa st. ВБП была выше на 20,7% ($p = 0,047$), чем у *BRAF* «+» пациентов из группы (табл. 1, рис. 5). ВБП и ОВ пациентов первичной МК 0–IIa st. в группах сравнения с учетом влияния фактора наличия/отсутствия *BRAF*-мутации также значимо различались ($p < 0,05$). Наиболее низкий уровень ВБП и ОВ наблюдался у пациентов из группы сравнения с наличием *BRAF*-мутации, а наиболее высокий – у пациентов основной группы и отсутствием *BRAF*-мутации (рис. 5, 6).

У пациентов основной группы: у *BRAF* «+» пациентов с первичной МК 0–IIa st. ВБП была ниже на 4,1%, чем у *BRAF* «-» пациентов (84,8 и 88,9%, $p = 0,614$) (табл. 1, рис. 5). Пятилетняя ОВ у пациентов с первичной *BRAF* «+» была ниже на 3,5%, чем у *BRAF* «-» пациентов (90,9 и 94,4%, $p = 0,576\%$) (табл. 1, рис. 6).

У пациентов из группы сравнения: у *BRAF* «+» пациентов с первичной МК с 0–IIa st. ВБП была ниже на 5,9%, чем у *BRAF* «-» пациентов (64,1 и 70,0%,

Таблица 1

Выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость пациентов с 0–IIa за 5 лет с первичной меланомой кожи, в зависимости от наличия BRAF-мутации

Table 1

The 5-year progression-free survival and overall survival of patients with stage 0–IIa primary cutaneous melanoma based on the BRAF mutation status

0–IIa st. (n = 128)				
Группы	Подгруппы сравнения	Наличие BRAF-мутации (n)	ВБП n (%)	ОВ n (%)
основная (n = 69)	A	«+» (n = 33)	28 (84,8)	30 (90,9)
	B	«-» (n = 36)	32 (88,9)	34 (94,4)
всего в группе	C	69	60 (87,0)	64 (92,7)
Vs (A/B, %), p			Δ4,1 (0,614)	Δ3,5 (0,576)
сравнения (n = 59)	A1	«+» (n = 39)	25 (64,1)	29 (74,4)
	B1	«-» (n = 20)	14 (70,0)	18 (90,0)
всего в группе	C1	(n = 59)	39 (66,1)	47 (79,7)
Vs (A1/B1, %), p			Δ5,9 (0,650)	Δ15,6 (0,159)
всего BRAF «+» (n = 72)	D	«+» (n = 72)	53 (73,6)	59 (81,9)
всего BRAF «-» (n = 56)	F	«-» (n = 56)	46 (82,1)	52 (92,9)
Vs (A/A1, %), p			Δ20,7 (0,047)	Δ16,5 (0,070)
Vs (B/B1, %), p			Δ18,9 (0,077)	Δ4,4 (0,541)
Vs (C/C1, %), p			Δ20,9 (0,005)	Δ13,0 (0,031)

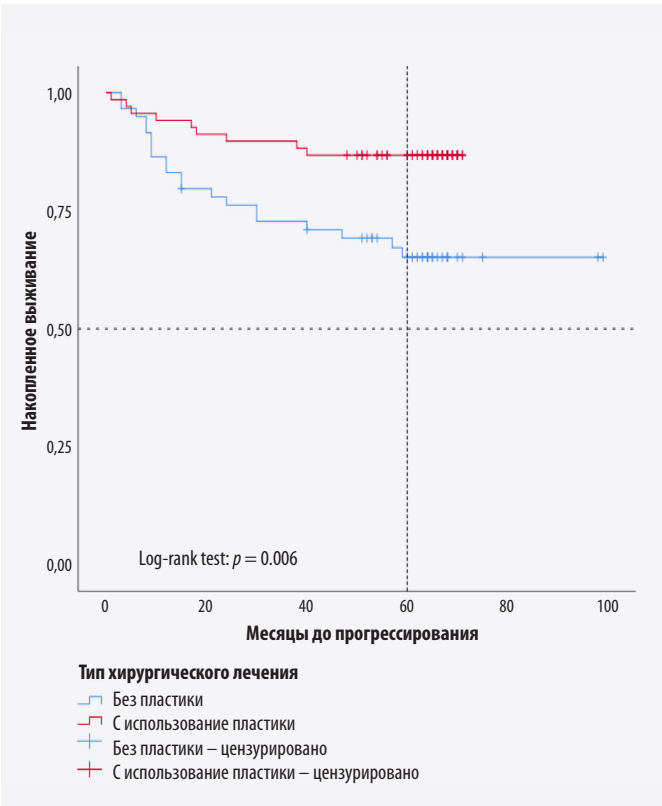


Рисунок 3. Сравнение ВБП у пациентов с первичной МК 0–IIa st. в основной группе и в группе сравнения за 5 лет

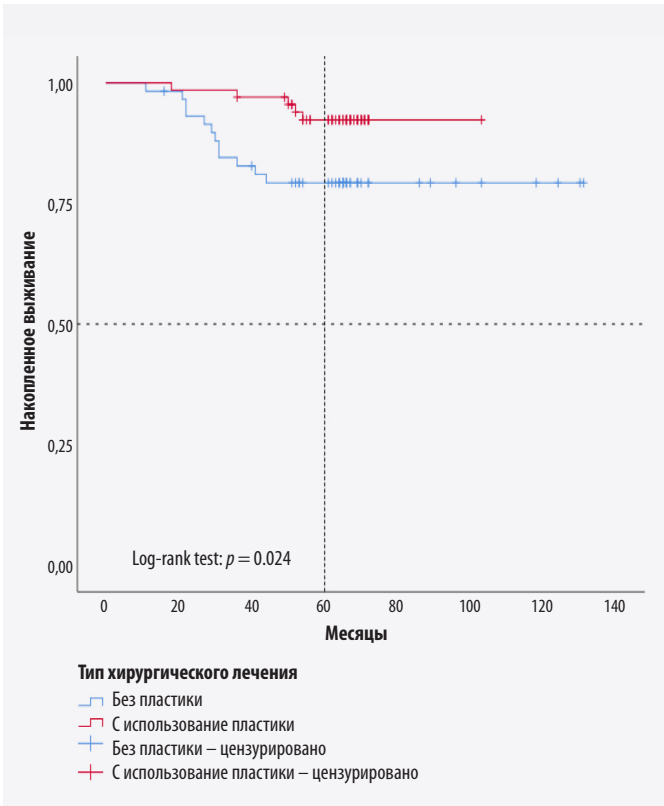


Рисунок 4. Сравнение ОВ у пациентов с первичной МК 0–IIa st. в основной группе и в группе сравнения

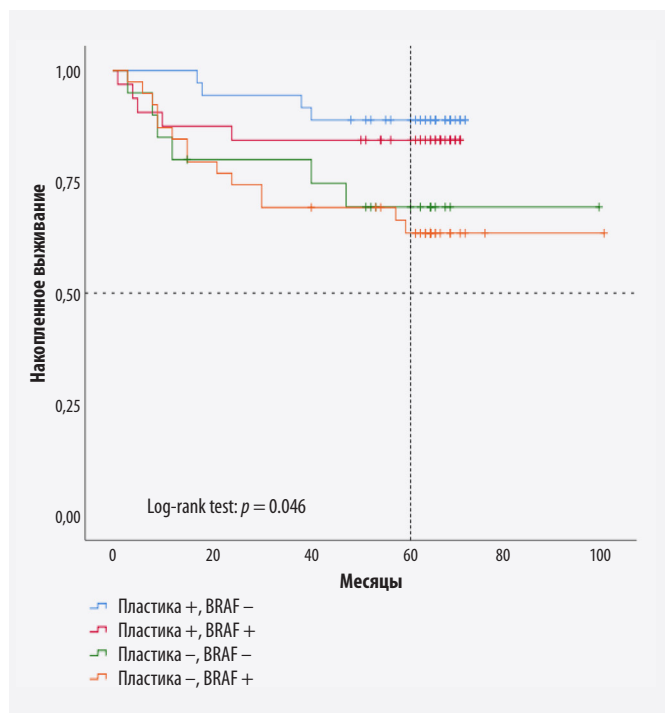


Рисунок 5. Сравнение БП пациентов первичной МК 0–IIa st. в основной группе и в группе сравнения с разной мутацией BRAF

Figure 5. Comparison of the progression-free survival of patients with stage 0–IIa primary cutaneous melanoma in the main and comparison groups with different BRAF mutation statuses

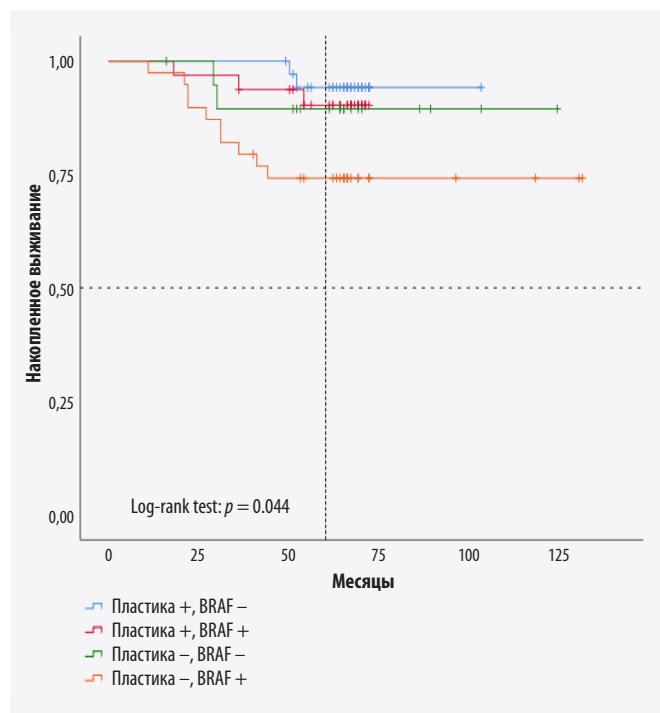


Рисунок 6. Сравнение ОБ пациентов первичной МК 0–IIa st. в основной группе и в группе сравнения с разной мутацией BRAF

Figure 6. Comparison of the overall survival of patients with stage 0–IIa primary cutaneous melanoma in the main and comparison groups with different BRAF mutation statuses

$p = 0,650$) (табл. 1, рис. 5). Пятилетняя ОБ у пациентов с первичной BRAF «+» была ниже на 15,6%, чем у BRAF «–» пациентов (74,4 и 90,0%, $p = 0,159$) (табл. 1, рис. 6).

При сравнении групп: у пациентов из основной группы с МК BRAF «+» 0–IIa st. БП была выше на 20,7%, чем у BRAF «+» пациентов из группы сравнения (84,8 и 64,1%, $p = 0,047$) (табл. 1, рис. 5). ОБ у пациентов с BRAF «+» первичной МК 0–IIa st. из основной группы была выше на 16,5%, чем у BRAF «+» пациентов из группы сравнения (90,9 и 74,4%, $p = 0,070$) (табл. 1, рис. 6).

У пациентов с первичной МК BRAF «–» 0–IIa st. из основной группы БП была выше на 18,9%, чем у BRAF «–» пациентов из группы сравнения (88,9 и 70,0%, $p = 0,077$) (табл. 1, рис. 5). ОБ у пациентов с первичной МК BRAF «–» 0–IIa st. из основной группы была выше на 4,4%, чем у BRAF «–» пациентов из группы сравнения (94,4 и 90,0%, $p = 0,541$) (табл. 1, рис. 6).

БП за 5 лет у пациентов IIb–IIc st. из основной группы была выше на 23,7%, чем у пациентов со стандартным отступом от края опухоли и линейным ушиванием дефекта тканей (45,1 и 21,4%, $p = 0,017$), без учета наличия мутации BRAF в первичных МК (табл. 2). ОБ в основной группе была выше на 7,3%, чем в группе сравнения (54,9 и 47,6%, $p = 0,483$) (табл. 2).

У пациентов МК IIb–IIc st. медиана БП не достигнута, а медианное значение ОБ за 5 лет достигнуто только у больных из группы сравнения в период ≈ 45 мес. (рис. 7, 8). Между группами сравнения с дифференциацией по наличию BRAF-мутации у пациентов МК IIb–IIc st. статистически значимые различия отсутствовали как в случае БП, так и в случае ОБ (рис. 9, 10).

У пациентов с первичной BRAF «+» МК с IIb–IIc st. из основной группы 5-летняя БП была ниже на 12,9%, чем у BRAF «–» пациентов (39,3 и 52,2%, $p = 0,357$) (табл. 2, рис. 9). ОБ у пациентов с первичной BRAF «+» МК была выше на 4,9%, чем у BRAF «–» пациентов (52,2 и 57,1%, $p = 0,726$) (табл. 2, рис. 10).

У пациентов с первичной BRAF «+» МК с IIb–IIc st. из группы сравнения БП была ниже на 8,9%, чем у BRAF «–» пациентов (17,4 и 26,3%, $p = 0,484$) (табл. 2, рис. 9). ОБ у пациентов с первичной BRAF «+» МК была ниже на 9,1%, чем у BRAF «–» пациентов (43,5 и 52,6%, $p = 0,557$) (табл. 2, рис. 10).

При сравнении между группами у пациентов с первичной BRAF «+» МК IIb–IIc st. в основной группе БП была выше на 21,9%, чем у BRAF «+» пациентов из группы сравнения (39,3 и 17,4%, $p = 0,088$) (табл. 2, рис. 9). ОБ за 5 лет у пациентов IIb–IIc st. с первичной BRAF «+» МК из основной группы была выше на 13,6%, чем у BRAF «+» пациентов из группы сравнения (57,1 и 43,5%, $p = 0,334$) (табл. 2, рис. 10).

Таблица 2

Выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость пациентов с Пб-Пс st. за 5 лет с первичной меланомой кожи, в зависимости от наличия BRAF-мутации

Table 2

The 5-year progression free and overall survival of patients with stage ПБ-ПС primary cutaneous melanoma based on the BRAF mutation status

Пб-Пс st. (n = 93)				
Группы	Подгруппы сравнения	Наличие BRAF-мутации (n)	ВБП n (%)	ОВ n (%)
основная (n = 51)	A	«+» (n = 28)	11 (39,3)	16 (57,1)
	B	«-» (n = 23)	12 (52,2)	12 (52,2)
всего в группе	C	(n = 51)	23 (45,1)	28 (54,9)
Vs (A/B, %), p			Δ12,9 (0,357)	Δ4,9 (0,726)
сравнения (n = 42)	A1	«+» (n = 23)	4 (17,4)	10 (43,5)
	B1	«-» (n = 19)	5 (26,3)	10 (52,6)
всего в группе	C1	(n = 42)	9 (21,4)	20 (47,6)
всего BRAF «+» (n = 51)	D1	«+» (n = 51)	15 (29,4)	26 (51,0)
Всего BRAF «-» (n = 42)	F1	«-» (n = 42)	17 (40,5)	22 (52,4)
Vs (A1/B1, %), p			Δ8,9 (0,484)	Δ9,1 (0,557)
Vs (A/A1, %), p			Δ21,9 (0,088)	Δ13,6 (0,334)
Vs (B/B1, %), p			Δ25,9 (0,089)	Δ0,4 (0,979)
Vs (C/C1, %), p			Δ23,7 (0,017)	Δ7,3 (0,483)

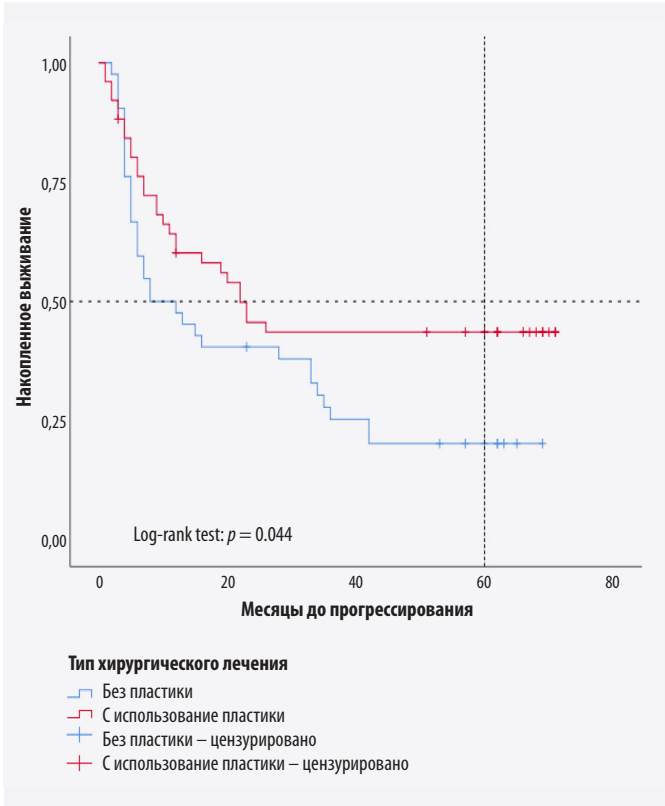


Рисунок 7. Сравнение ВБП пациентов первичной МК Пб-Пс st. в основной группе и в группе сравнения

Figure 7. Comparison of the progression-free survival of patients with stage ПБ-ПС primary cutaneous melanoma in the main and comparison groups

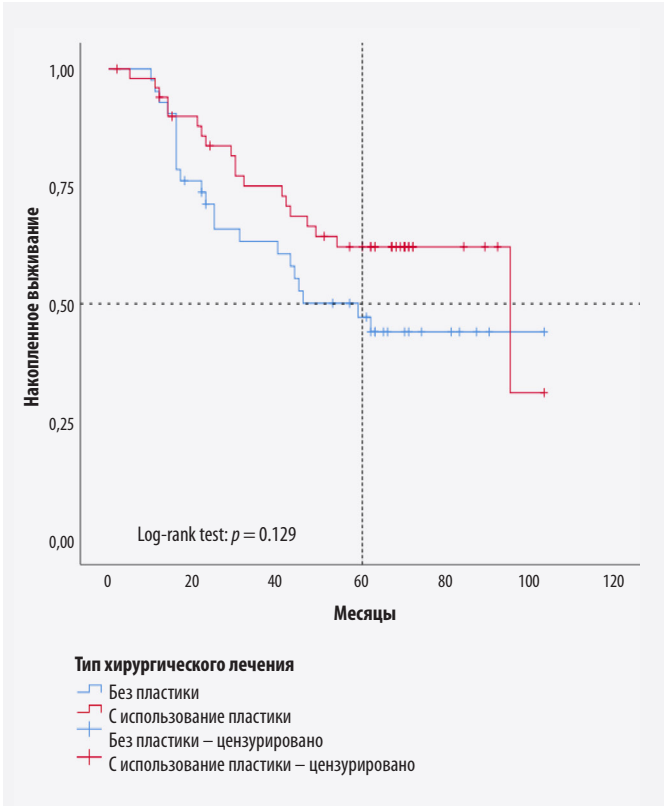


Рисунок 8. Сравнение ОВ пациентов первичной МК Пб-Пс st. в основной группе и в группе сравнения

Figure 8. Comparison of the overall survival of patients with stage ПБ-ПС primary cutaneous melanoma in the main and comparison groups

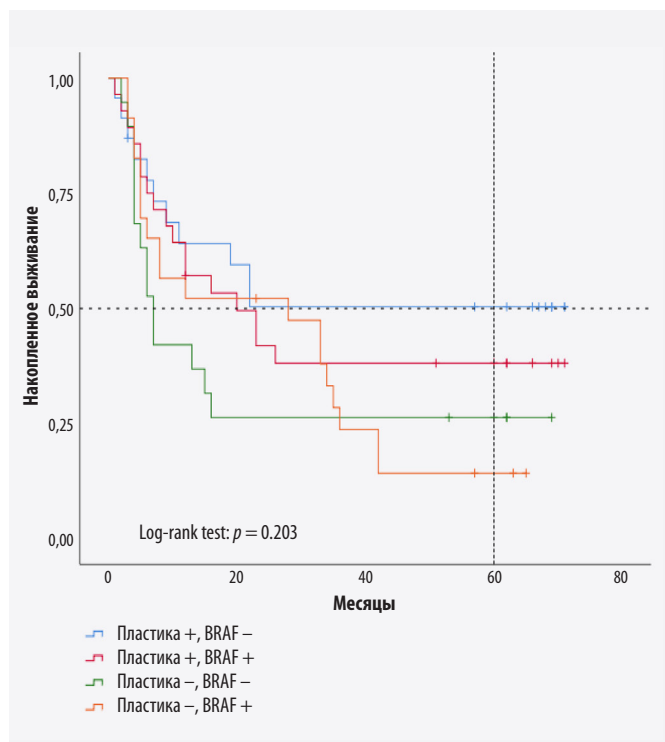


Рисунок 9. Сравнение БП у пациентов с первичной МК IIb–IIIc st. в основной группе и в группе сравнения с разной мутацией BRAF

Figure 9. Comparison of the progression-free survival of patients with stage IIb–IIIc primary cutaneous melanoma in the main and comparison groups with different BRAF mutation statuses

У пациентов IIb–IIIc st. с первичной BRAF «–» МК из основной группы БП была выше на 25,9%, чем у BRAF «–» пациентов из группы сравнения (52,2 и 26,3%, $p = 0,089$) (табл. 2, рис. 9). ОВ у пациентов IIb–IIIc st. первичной BRAF «–» МК из основной группы была ниже на 0,4%, чем у BRAF «–» пациентов в группе сравнения (52,2 и 52,6%, $p = 0,979$) (табл. 2, рис. 10).

Обсуждение

BRAF-мутации в опухоли исследовались в основном как предиктор ответа на таргетную терапию и связанную с ней выживаемость [8, 9]. В литературе не найдено информации о роли мутации как возможного фактора прогноза планирования объема хирургического лечения у первичных больных МК. Впервые изучена роль BRAF-мутации как фактора влияния на результаты выживаемости больных с разными объемами хирургического иссечения и способами закрытия операционного дефекта тканей.

Выявлено увеличение БП у пациентов 0–IIa st. с первичной МК от применения широкого иссечения опухоли с пластическим замещением дефекта тканей на 20,9% ($p = 0,005$), а ОВ на 13,0% ($p = 0,031$) по сравнению с пациентами со стандартным иссечением опухоли и линейным закрытием дефекта тканей (табл. 1,

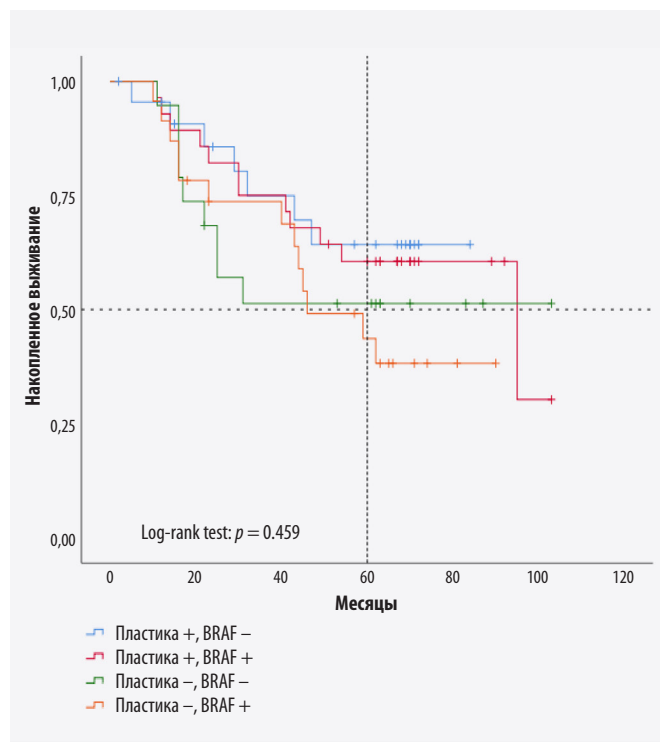


Рисунок 10. Сравнение ОВ у пациентов с первичной МК IIb–IIIc st. в основной группе и в группе сравнения с разной мутацией BRAF

Figure 10. Comparison of the overall survival of patients with stage IIb–IIIc primary cutaneous melanoma in the main and comparison groups with different BRAF mutation statuses

рис. 3, 4). У пациентов из основной группы BRAF «+» МК 0–IIa st. БП была выше на 20,7% ($p = 0,047$), чем у BRAF «+» пациентов из группы сравнения (табл. 1, рис. 5). У пациентов IIb–IIIc st. с первичной МК выявлено увеличение БП от применения широкого иссечения опухоли с пластическим замещением дефекта тканей на 23,7% ($p = 0,017$) (табл. 2, рис. 5). Учитывая, что у пациентов с наличием такого неблагоприятного фактора, как положительная мутация BRAF в 0–IIa st., БП была выше в основной группе с широким иссечением по отношению к BRAF «+» у пациентов из группы сравнения, необходимо рекомендовать такой группе пациентов более широкое от стандартного иссечения первичной меланомы.

Выводы

У пациентов с локализованными стадиями первичной МК 5-летняя БП была больше при выполнении им широкого иссечения первичной опухоли с последующим пластическим замещением дефекта тканей, чем у пациентов со стандартным иссечением первичной опухоли и линейным ушиванием дефекта тканей, независимо от мутации в гене BRAF с 0–IIa st. на 20,9% ($p = 0,005$), и в 5-летней ОВ на 13,0% ($p = 0,031$); у пациентов IIb–IIIc st. – в пятилетней БП на 23,7% ($p = 0,017$).

Выявлено улучшение 5-летней выживаемости без прогрессирования у пациентов с положительной мутацией *BRAF* в опухоли с 0–IIa st. на 20,7% ($p = 0,047$).

Вклад авторов

Разработка концепции: С.А. Яргунин, И.В. Решетов, Я.Н. Шойхет, С.Н. Пятаков

Сбор, анализ и интерпретация данных: С.А. Яргунин, И.В. Решетов, С.И. Самойлова, О.Ю. Чухрай, С.Н. Пятаков, В.С. Яргунин

Подготовка и редактирование текста: все авторы

Визуализация: И.В. Решетов, Я.Н. Шойхет

Ресурсное обеспечение исследования: И.В. Решетов, Я.Н. Шойхет

Утверждение окончательного варианта статьи:

С.А. Яргунин, И.В. Решетов, Я.Н. Шойхет, С.И. Самойлова, О.Ю. Чухрай, С.Н. Пятаков

Author contributions

Conceptualization: S.A. Yargunin, Reshetov, Shoykhet, Pyatakov

Acquisition, analysis, or interpretation of data: S.A. Yargunin, Reshetov, Samoylova, Chukhrai, Pyatakov, V.S. Yargunin

Manuscript drafting and revising: All authors

Visualization: Reshetov, Shoykhet

Resources: Reshetov, Shoykhet

Final approval of the version to be published: S.A. Yargunin, Reshetov, Shoykhet, Samoylova, Chukhrai, Pyatakov

Литература/References

1. Trager MH, Queen D, Samie FH, Carvajal RD, Bickers DR, Geskin LJ. Advances in prevention and surveillance of cutaneous malignancies. *Am J Med.* 2020;133(4):417–423. PMID: 31712100. PMCID: PMC7709483. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2019.10.008>
2. Tímár J, Ladányi A. Molecular pathology of skin melanoma: epidemiology, differential diagnostics, prognosis and therapy prediction. *Int J Mol Sci.* 2022;23(10):5384. PMID: 35628196. PMCID: PMC9140388. <https://doi.org/10.3390/ijms23105384>
3. Weiss SA, Hanniford D, Hernando E, Osman I. Revisiting determinants of prognosis in cutaneous melanoma. *Cancer.* 2015;121(23):4108–4123. PMID: 26308244. PMCID: PMC4666819. <https://doi.org/10.1002/cncr.29634>
4. Villani A, Scalvenzi M, Micali G, et al. Management of advanced invasive melanoma: new strategies. *Adv Ther.* 2023;40(8):3381–3394. PMID: 37306810. PMCID: PMC10329960. <https://doi.org/10.1007/s12325-023-02555-5>
5. Salmi S, Siiskonen H, Sironen R, et al. The number and localization of CD68+ and CD163+ macrophages in different stages of cutaneous melanoma. *Melanoma Res.* 2019;29(3):237–247. PMID: 30399061. PMCID: PMC6493694. <https://doi.org/10.1097/CMR.0000000000000522>
6. Simiczjew A, Dratkiewicz E, Mazurkiewicz J, Ziętek M, Matkowski R, Nowak D. The influence of tumor microenvironment on immune escape of melanoma. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21):8359. PMID: 33171792. PMCID: PMC7664679. <https://doi.org/10.3390/ijms21218359>
7. Казубская Т.П., Мехеда Л.В., Трофимов Е.И. и др. Меланома, молекулярно-генетические аспекты этиопатогенеза: классификация, этиология, факторы риска, *braf*, *nras* мутации. *Вопросы онкологии.* 2022;68(6):725–732. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-6-725-732>

Kazubskaya TP, Mekheda LV, Trofimov EI, et al. Melanoma, molecular and genetic aspects of etiopathogenesis: classification, epidemiology, risk factors, *braf* and *nras* mutations. *Voprosy onkologii.* 2022;68(6):725–732. (In Russ.). <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2022-68-6-725-732>

8. Строяковский Д.Л., Абдуллова Н.Х., Демидов Л.В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи. *Злокачественные опухоли.* 2022;12(3S2-1):287–306. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-287-306>

Stroyakovsky DL, Abdullueva NK, Demidov LV, et al. Practical guidelines for drug therapy of cutaneous melanoma. *Malignant Tumours.* 2022;12(3s2-1):287–306. (In Russ.). <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-287-306>

9. Seth R, Messersmith H, Kaur V, et al. Systemic therapy for melanoma: ASCO guideline. *J Clin Oncol.* 2020;38(33):3947–3970. Published correction appears in *J Clin Oncol.* 2023;41(34):5331. PMID: 32228358. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00198>

10. Wada-Ohno M, Ito T, Furue M. Adjuvant therapy for melanoma. *Curr Treat Options Oncol.* 2019;20(8):63. PMID: 31236710. <https://doi.org/10.1007/s11864-019-0666-x>

11. Orlova KV, Ledin EV, Zhukova NV, et al. 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). *Cancers (Basel).* 2021;13(11):2529. PMID: 34064013. PMCID: PMC8196785. <https://doi.org/10.3390/cancers13112529>

12. Garbe C, Amaral T, Peris K, et al; European Dermatology Forum (EDF), the European Association of Dermato-Oncology (EADO), and the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC). European consensus-based interdisciplinary guideline for melanoma. Part 1: diagnostics: update 2022. *Eur J Cancer.* 2022;170:236–255. PMID: 35570085. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.03.008>

13. Harrell MI, Iritani BM, Ruddell A. Tumor-induced sentinel lymph node lymphangiogenesis and increased lymph flow precede melanoma metastasis. *Am J Pathol.* 2007;170(2):774–786. PMID: 17255343. PMCID: PMC1851877. <https://doi.org/10.2353/ajpath.2007.060761>

14. Abouelkheir GR, Upchurch BD, Rutkowski JM. Lymphangiogenesis: fuel, smoke, or extinguisher of inflammation's fire?. *Exp Biol Med (Maywood).* 2017;242(8):884–895. PMID: 28346012. PMCID: PMC5407543. <https://doi.org/10.1177/1535370217697385>

15. Van der Auwera I, Cao Y, Tille JC, et al. First international consensus on the methodology of lymphangiogenesis quantification in solid human tumours. *Br J Cancer.* 2006;95(12):1611–1625. PMID: 17117184. PMCID: PMC2360768. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6603445>

Благодарности

Коллектив авторов выражает благодарность главному врачу Клинического онкологического диспансера № 1 П.А. Мурашко.

Acknowledgements

We thank Roman A. Murashko, Chief Physician of the Clinical Oncology Dispensary No. 1.

Сведения об авторах

Яргунин Сергей Анатольевич, к. м. н., доцент кафедры онкологии и пластической хирургии Академии постдипломного образования, ФНКЦ ФМБА (Москва, Россия); заведующий отделением хирургии опухолей кожи, Клинический онкологический диспансер № 1 (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-5252-7179>

Решетов Игорь Владимирович, д. м. н., академик РАН, профессор, директор института кластерной онкологии им. проф. Л.Л. Левшина; заведующий кафедрой онкологии, радиотерапии и пластической хирургии института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет); заведующий кафедрой онкологии и пластической хирургии Академии постдипломного образования, ФНКЦ ФМБА (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-0909-6278>

Шойхет Яков Нахманович, д. м. н., профессор, член-корреспондент РАН, заведующий кафедрой госпитальной хирургии, Алтайский государственный медицинский университет (Барнаул, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-5253-4325>

Самойлова Светлана Ивановна, к. м. н., доцент кафедры онкологии, радиотерапии и пластической хирургии института клинической медицины им. Н.В. Склифосовского, Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский университет) (Москва, Россия). <https://orcid.org/0000-0003-4598-8625>

Чухрай Ольга Юрьевна, заведующая ПАО, Клинический онкологический диспансер № 1 (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0001-9064-8617>

Пятаков Станислав Николаевич, д. м. н., заместитель главного врача по медицинской части, Городская больница № 4 (Сочи, Россия); доцент кафедры хирургии № 1 ФПК и ППС, Кубанский государственный медицинский университет (Краснодар, Россия). <https://orcid.org/0000-0002-3096-0008>

Яргунин Владимир Сергеевич, студент 3-го курса, педиатрический факультет, Санкт-Петербургский педиатрический медицинский университет (Санкт-Петербург, Россия). <https://orcid.org/0009-0008-6093-7053>

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Author credentials

Sergey A. Yargunin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Oncology and Plastic Surgery, Academy of Postgraduate Education, Federal Scientific and Clinical Center

for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies, Federal Medical-Biological Agency (Moscow, Russian Federation); Head of the Unit of Surgery for Skin Tumors, Clinical Oncology Dispensary No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-5252-7179>

Igor V. Reshetov, Dr. Sci. (Med.), Academician of the Russian Academy of Sciences, Professor, Director of the L.L. Levshin Institute of Cluster Oncology; Head of the Department of Oncology, Radiotherapy, and Plastic Surgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University; Head of the Department of Oncology and Plastic Surgery, Academy of Postgraduate Education, Federal Scientific and Clinical Center for Specialized Types of Medical Care and Medical Technologies, Federal Medical-Biological Agency (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-0909-6278>

Yakov N. Shoykhet, Dr. Sci. (Med.), Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, Head of the Hospital Surgery Department, Altai State Medical University (Barnaul, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-5253-4325>

Svetlana I. Samoylova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Oncology, Radiotherapy, and Plastic Surgery, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine, I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Moscow, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0003-4598-8625>

Olga Yu. Chukhrai, Head of the Anatomic Pathology Department, Clinical Oncology Dispensary No. 1 (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0001-9064-8617>

Stanislav N. Pyatakov, Dr. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Medical Affairs, Sochi City Hospital No. 4 (Sochi, Russian Federation); Associate Professor at the Surgery Department No. 1, Faculty of Continuing Professional Development and Retraining, Kuban State Medical University (Krasnodar, Russian Federation). <https://orcid.org/0000-0002-3096-0008>

Vladimir S. Yargunin, 3rd Year Student, Faculty of Pediatrics, Saint Petersburg State Pediatric Medical University (Saint Petersburg, Russian Federation). <https://orcid.org/0009-0008-6093-7053>

Conflict of interest: none declared.