



¹ ООО «Ледин клиник»,
Москва

² АО «ГК «Медси»,
Москва

³ Национальный
медицинский
исследовательский
центр онкологии
им. Н.Н. Блохина,
Москва

Эскалация иммунотерапии при метастатической меланоме кожи: опыт добавления ипилимумаба после прогрессирования на анти-PD-1 терапии в России

В.А. Мангутова¹, Е.В. Ледин, к.м.н.¹, М.С. Суетина, к.м.н.²,
В.О. Татьянин², И.В. Самойленко, к.м.н.³

Адрес для переписки: Валентина Андреевна Мангутова, v.shamrikova15@gmail.com

Для цитирования: Мангутова В.А., Ледин Е.В., Суетина М.С. и др. Эскалация иммунотерапии при метастатической меланоме кожи: опыт добавления ипилимумаба после прогрессирования на анти-PD-1 терапии в России. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (10): 32–36.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-10-32-36

В статье проведена оценка эффективности и безопасности эскалации иммунотерапии у пациентов с метастатической меланомой кожи после прогрессирования на анти-PD-1 в условиях реальной клинической практики в России.

Ключевые слова: метастатическая меланомы кожи, комбинация ниволумаба и ипилимумаба

Введение

Метастатическая меланомы кожи остается одной из наиболее агрессивных солидных опухолей с высокой летальностью, несмотря на значительный прогресс в лечении. До внедрения ингибиторов контрольных точек иммунитета (ИКТИ) медиана общей выживаемости (ОВ) пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой составляла около 8–9 месяцев, а 5-летняя ОВ не превышала 10%. Внедрение анти-PD-1 терапии антителами (ниволумаб, пембролизумаб и др.) позволило увеличить частоту объективных ответов до 40–42%, а 5-летнюю ОВ до 39% [1–3].

Тем не менее, по данным крупных исследований, приблизительно 60% пациентов демонстрируют первичную резистентность к анти-PD-1 терапии, а еще у 20–30% первоначально ответивших пациентов развивается приобретенная резистентность [1]. Таким образом, возникает логичный вопрос о том, какую лекарственную опцию выбрать в последующем у данной группы пациентов.

Особый интерес представляет стратегия эскалации иммунотерапии: добавление ипилимумаба к анти-PD-1 терапии после прогрессирования на моноиммунотера-

пии. Теоретическое обоснование такого подхода опирается на принципиальные различия в механизмах действия двух классов ИКТИ. Опухоли, резистентные к анти-PD-1 терапии, характеризуются преимущественно иммунообедненным микроокружением с неэкспандированными клонами Т-клеточных рецепторов, тогда как при резистентности к анти-CTLA-4 сохраняется иммунный ответ с иммунорегуляторными чертами. Добавление ипилимумаба потенциально способно активировать новые клоны Т-клеток и усилить праймирование в лимфатических узлах, то есть воздействовать на те звенья противоопухолевого иммунитета, которые не были задействованы при монотерапии [4, 5].

Клинические данные подтверждают обоснованность такого подхода. В рандомизированном исследовании II фазы A. VanderWalde и соавт. пациенты (n = 92) с метастатической меланомой, прогрессирующие на анти-PD-1/PD-L1 терапии, были рандомизированы в соотношении 3 : 1 для получения комбинации ипилимумаба и ниволумаба или монотерапии ипилимумабом. Комбинация продемонстрировала статистически значимое преимущество выживаемости без прогрессирования (ВБП) (отношение рисков (ОР)



0,63; 90%-ный доверительный интервал (ДИ) 0,41–0,97; односторонний $p = 0,04$, частота объективных ответов (ЧОО) составила 28 против 9%. Нежелательные явления 3-й и выше степеней наблюдались у 57% пациентов в группе комбинации и у 35% в группе монотерапии ипилимумабом [6]. Крупное многоцентровое ретроспективное когортное исследование I. Pires da Silva и соавт. ($n = 355$, 15 центров в Австралии, Европе и США) подтвердило эти данные: ЧОО при комбинации ипилимумаба с анти-PD-1 составила 31 против 13% при монотерапии ипилимумабом ($p < 0,0001$), медиана ОБ – 20,4 против 8,8 месяца (ОР 0,50; 95% ДИ 0,38–0,66; $p < 0,0001$), при сопоставимом профиле токсичности 3–4-й степеней (31 против 33%) [5]. Проспективное исследование D.J. Olson и соавт. ($n = 70$) оценило комбинацию пембролизумаба с низкодозным ипилимумабом (1 мг/кг) после прогрессирования на анти-PD-1/PD-L1 терапии: ЧОО по iRECIST составила 29% (5 полных и 15 частичных ответов), медиана ВВП – 5,0 месяца, медиана ОБ – 24,7 месяца, медиана длительности ответа – 16,6 месяца, при этом нежелательные явления (НЯ) 3–4-й степеней отмечены у 27% пациентов. Примечательно, что ответы наблюдались в том числе у пациентов с PD-L1-негативными опухолями [7]. Согласно рекомендациям NCCN, комбинация ипилимумаба с анти-PD-1 обеспечивает ЧОО приблизительно в 25–33% случаев, нередко в течение длительного времени, и является предпочтительным вариантом второй линии терапии для пациентов, прогрессирующих на моноиммунотерапии [8].

В настоящее время данные об эффективности эскалации иммунотерапии после прогрессирования на моноиммунотерапии у пациентов с метастатической меланомой кожи в России отсутствуют. Единственное российское исследование (Московский городской онкологический госпиталь № 62, ASCO 2025) оценивало комбинацию ипилимумаба и ниволумаба в смешанной популяции, включавшей пациентов первой и последующих линий терапии. В данном исследовании предшествующая анти-PD-1 терапия была выявлена как негативный прогностический фактор для выживаемости без прогрессирования (ОР 1,52; 95% ДИ 1,02–2,26; $p = 0,039$), но отдельный анализ эффективности именно в популяции после прогрессирования на анти-PD-1 не проводился [9].

При этом в России выбор последовательной иммунотерапии ограничен экономическими и регуляторными факторами, что подчеркивает ценность локального опыта в виде выявления тех пациентов, которые могли бы выиграть от эскалации иммунотерапии.

Целью настоящего исследования являлась оценка эффективности и безопасности эскалации иммунотерапии у пациентов с метастатической меланомой кожи после прогрессирования на анти-PD-1 в условиях реальной клинической практики России.

Материал и методы

Проведено ретроспективное одноцентровое исследование по оценке эффективности и безопасности комбинации ниволумаба и ипилимумаба во второй

линии терапии метастатической меланомы кожи после прогрессирования на терапии ингибиторами PD-1. Исследование выполнено на базе клинической больницы № 2 «Медси» (г. Москва). В анализ включены данные 52 пациентов, получавших терапию в период с 2022 по 2025 г.

В исследование включались пациенты в возрасте от 18 лет с морфологически подтвержденной меланомой кожи, имевшие нерезектабельную III или IV стадию заболевания по классификации AJCC 8-го пересмотра на момент начала второй линии лечения. Обязательным условием являлся известный BRAF-статус (V600E/К или дикий тип). Пациенты с BRAF-позитивным статусом должны были иметь доказанное прогрессирование на предшествующей таргетной терапии ингибиторами BRAF ± MEK в случае ее проведения. Все пациенты ранее получали терапию ингибиторами PD-1 в адъювантном режиме или в качестве первой линии лечения распространенного заболевания. Вторая линия терапии проводилась по схеме ипилимумаб в дозе 3 мг/кг и ниволумаб в дозе 1 мг/кг внутривенно каждые 3 недели (до 4 курсов). После завершения комбинированной терапии пациенты переводились на поддерживающую терапию ниволумабом в монорежиме (480 мг каждые 4 недели) до прогрессирования заболевания или развития неприемлемой токсичности.

Из исследования исключались пациенты с меланомой слизистых оболочек или увеальной меланомой, статусом ECOG > 2, аутоиммунными заболеваниями, требовавшими системной иммуносупрессии, а также пациенты с иммуноопосредованными нежелательными явлениями 3–4-й степеней на предшествующей терапии ингибиторами контрольных точек. Также исключались пациенты с синхронными злокачественными новообразованиями, предшествующей терапией анти-CTLA-4 препаратами и при отсутствии ключевых клинических или визуализирующих данных. Контрольное обследование (компьютерная томография (КТ) или позитронно-эмиссионная томография с компьютерной томографией ПЭТ/КТ) проводилось после 4-го курса комбинированной терапии или ранее по решению клинициста.

В качестве первичной конечной точки была выбрана 6-месячная выживаемость без прогрессирования (ВВП-6). Данный выбор основан на результатах ранних систематических обзоров и метаанализов, продемонстрировавших, что ВВП-6 является валидированным суррогатным показателем для 12-месячной ОБ в исследованиях ИКТИ ($r = 0,85–0,89$), превосходящим по предсказательной способности ЧОО [10]. Более того, фиксированная временная точка в 6 месяцев минимизирует количество ошибок, связанных с нерегулярностью оценки ответа в реальной клинической практике (assessment-time bias).

Вторичными конечными точками являлись частота и степень тяжести НЯ 3–4-й степеней, ЧОО, ОБ. Нежелательные явления регистрировались и классифицировались по степени тяжести в соответствии с критериями CTCv5 версии 5.0.



Таблица 1. Характеристики пациентов

Характеристика	Количество пациентов (n = 52), абс. (%)
Возраст:	59,5 [20–75]
> 65 лет	15 (29%)
< 65 лет	37 (71%)
Пол:	
мужской	24 (46%)
женский	28 (54%)
ECOG-статус:	
0	25 (48%)
1	24 (46%)
2	3 (6%)
Стадия (AJCC 8 Ed.):	
стадия III	10 (19%)
стадия IV	42 (81%)
Наличие BRAF-мутации:	
да	21 (40%)
нет	31 (60%)
Адьювантная терапия:	
анти-PD-1 терапия	7 (13%)
анти-BRAF + анти-MEK-терапия	0 (0%)
не проводилась	45 (87%)
Предыдущая терапия в 1-й линии:	
только адьювантная терапия	6 (12%)
анти-BRAF + анти-MEK-терапия с последующей анти-PD-1 терапией	19 (36%)
только анти-PD-1 терапия	27 (52%)
Длительность ответа на предыдущую анти-PD-1 терапию:	
< 6 месяцев	29 (55%)
> 6 месяцев	23 (45%)
Наличие метастазов в головном мозге:	
да	13 (25%)
нет	39 (75%)

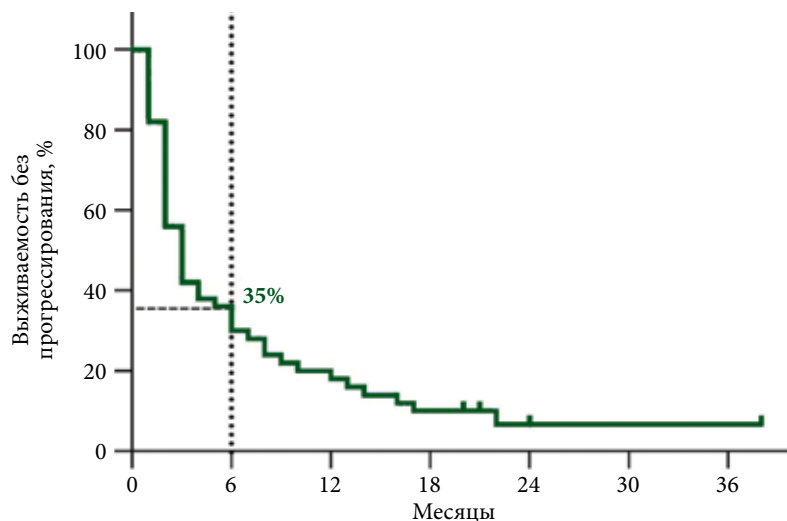


Рис. 1. 6-месячная выживаемость без прогрессирования при комбинированной терапии ниволумаб + ипилимумаб (n = 52)

Результаты

В когорту эскалации терапии были включены 52 пациента, получавших комбинацию ипилимумаб + ниволумаб после подтвержденного прогрессирования заболевания на фоне моноиммунотерапии ниволумабом/пембролизумабом (табл. 1). Медиана ВВП составила 3,0 месяца (95% ДИ 2,3–3,6); 6-месячная выживаемость без прогрессирования составила 35% (рис. 1). Медиана ОВ составила 13,0 месяца (95% ДИ 9,1–16,8) (рис. 2). Среди пациентов, переживших 12 месяцев, 73% (16/22) имели приобретенную резистентность к предшествующей анти-PD-1 терапии (длительность ответа \geq 6 мес.). Только 18% (4/22) пациентов, переживших 12 месяцев, имели церебральные метастазы, по сравнению с 25% (13/52) в общей когорте. Доля мужчин составила 55% (12/22) по сравнению с 46% (24/52) в общей когорте; 64% (14/22) пациентов имели ECOG 0 по сравнению с 48% (25/52) в общей когорте. Оценка ответа на терапию была проведена у всех 52 пациентов (табл. 2). Полных ответов зарегистрировано не было. Частичный ответ был достигнут у 4 пациентов (7,7%), стабилизация заболевания – у 18 пациентов (34,6%), прогрессирование заболевания – у 30 пациентов (57,7%). ЧОО составила 7,7%, частота контроля заболевания (ЧКЗ) – 42,3%.

В группе ниволумаб + ипилимумаб у 16 пациентов (30,7%) наблюдались НЯ, связанные с лечением, максимум 3-й степени тяжести, у 3 пациентов (5,7%) – НЯ 4-й степени тяжести, этим пациентам пришлось прекратить лечение (табл. 3). Наиболее частым НЯ 3-й степени тяжести или выше было иммуноопосредованное повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ) и аспартатаминотрансферазы (АСТ).

Обсуждение

В представленном ретроспективном одноцентровом исследовании продемонстрирована эффективность комбинации ниволумаба и ипилимумаба во второй линии терапии метастатической меланомы после прогрессирования на ингибиторах PD-1. Полученная медиана ВВП (3,0 месяца) и показатель 6-месячной ВВП (35%) сопоставимы с ранее опубликованными данными клинической практики (в исследовании А. VanderWalde и соавт. ВВП-6 составила 35%) [6].

Медиана ОВ в нашем исследовании составила 13,0 месяца, что ниже показателей, полученных в исследовании I. Pires da Silva и соавт. (20,4 месяца) и рандомизированном исследовании II фазы А. VanderWalde и соавт. (18,0 месяца). Выявленное различие между сопоставимой ВВП и более низкой ОВ может объясняться несколькими факторами. Во-первых, в нашей когорте отмечался более низкий функциональный статус: лишь 48% пациентов имели ECOG 0 по сравнению с 72% в исследовании I. Pires da Silva и соавт. В многофакторном анализе данного исследования ECOG 0 являлся независимым предиктором лучшей общей выживаемости. Прогностическая модель I. Pires da Silva и соавт. также подтвердила функциональный статус в качестве одного из ключевых факторов,



определяющих выживаемость при иммунотерапии меланомы [5, 6].

Во-вторых, в нашей когорте преобладали женщины (54 против 41% в исследовании I. Pires da Silva и соавт.), тогда как мужской пол был ассоциирован с более длительной ОВ в многофакторном анализе международных исследований. Данное наблюдение согласуется с литературными данными о половых различиях в ответе на иммунотерапию [5].

В-третьих, в нашем исследовании была высокая доля пациентов с метастазами в головном мозге (25%, $n = 13$). Данный показатель значительно превышает таковой в рандомизированном исследовании II фазы A. VanderWalde и соавт., в котором пациенты с метастазами в головном мозге составили 7% ($n = 5$) в группе двойной иммунотерапии [6]. Исследование ABC (G. Long и соавт., 2018) показало, что интракраниальный ответ и выживаемость были значительно ниже у пациентов после прогрессирования на комбинации BRAF/MEK-ингибиторов [11]. В нашей когорте 36% пациентов получали BRAF/MEK-терапию с последующей анти-PD-1 терапией перед назначением двойной иммунотерапии, что могло дополнительно негативно влиять на исходы пациентов с церебральными метастазами.

Наконец, существенную роль может играть ограниченный доступ к последующим линиям терапии в условиях российского здравоохранения. В когорте исследования I. Pires da Silva и соавт., включавшей пациентов из Австралии, Европы и США, после прогрессирования были доступны TIL-терапия, участие в клинических исследованиях, комбинация лenvатибиба с пембролизумабом и другие опции [5]. В России доступ к данным методам лечения существенно ограничен, что может напрямую влиять на выживаемость после прогрессирования.

ЧОО в нашем исследовании составила 7,7%, что существенно ниже показателей, полученных в международных исследованиях эскалации иммунотерапии после прогрессирования на анти-PD-1 (31% в исследовании I. Pires da Silva и соавт. и 28% в исследовании A. VanderWalde и соавт.). Выявленные различия в ЧОО могут объясняться несколькими факторами. Во-первых, в нашей когорте отмечалась более глубокая предлеченность: 36% пациентов получали таргетную BRAF/MEK-терапию с последующей анти-PD-1 терапией перед назначением комбинации ипилимуаб + ниволумаб, то есть фактически получали эскалацию иммунотерапии в третьей линии системной терапии. В когорте исследования I. Pires da Silva и соавт. комбинация назначалась преимущественно во второй линии после прогрессирования на анти-PD-1 монотерапии, при этом предшествующая BRAF/MEK-терапия проводилась только у 30% пациентов, в исследовании A. VanderWalde и соавт. – у 1%. Более глубокая предлеченность ассоциирована с формированием множественных механизмов резистентности, включая истощение Т-клеточного пула, и меньшей вероятностью достижения объективного ответа [5, 6].

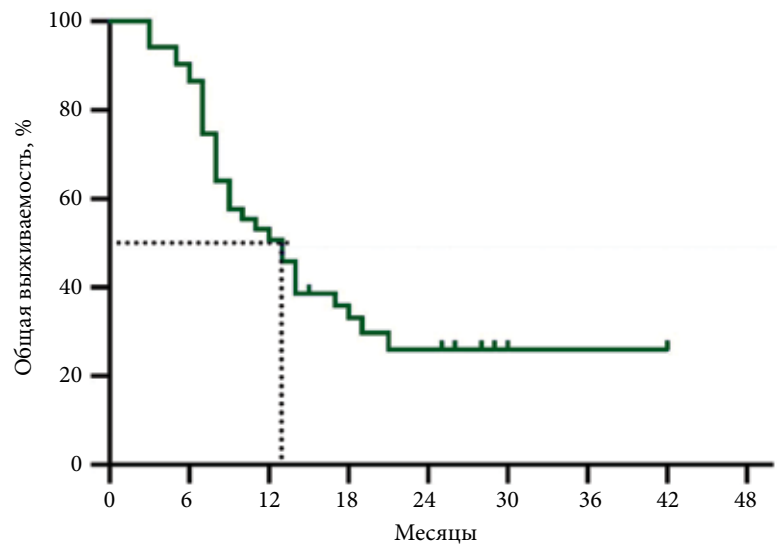


Рис. 2. Общая выживаемость при комбинированной терапии ниволумаб + ипилимуаб ($n = 52$)

Таблица 2. Частота ответов на лечение при комбинированной терапии ниволумаб + ипилимуаб ($n = 52$)

Наилучший ответ	n (%)
Полный ответ (ПО)	0 (0%)
Частичный ответ (ЧО)	4 (7,7%)
Стабилизация (СЗ)	18 (34,6%)
Прогрессирование	30 (57,7%)
Частота объективного ответа (ПО + ЧО)	4 (7,7%)
Контроль заболевания (ПО + ЧО + СЗ)	22 (42,3%)

Таблица 3. Нежелательные явления 3–4-й степени при комбинированной терапии ниволумаб + ипилимуаб ($n = 52$)

Событие	Частота ($n = 16$), абс.
Повышение АЛТ и АСТ	8
Надпочечниковая недостаточность	1
Пневмония	1
Диарея	2
Колит	1
Гипотиреоз	2
Гипергликемия	1

Вместе с тем частота контроля заболевания (ЧКЗ) в нашей когорте (42,3%) схожа с данными I. Pires da Silva и соавт. (40%), что свидетельствует о том, что двойная иммунотерапия способна обеспечить стабилизацию в российской популяции. Данное расхождение между низкой ЧОО и сохранной ЧКЗ представляет собой ключевую находку нашего исследования и требует детального анализа.

Анализ профиля безопасности показывает, что частота НЯ 3–4-й степеней (30,7%) соответствует ожидаемой токсичности двойной иммунотерапии и согласуется с данными предыдущих исследований. Наиболее частым серьезным НЯ было иммуноопосредованное поражение печени, что также отражает известный



спектр токсичности комбинации. Следует отметить, что у части пациентов потребовалась отмена терапии, что подчеркивает необходимость тщательного мониторинга и своевременного выявления иммуноопосредованных осложнений.

Таким образом, проведение двойной иммунотерапии после прогрессирования на анти-PD-1 монотерапии представляет собой перспективную терапевтическую опцию для пациентов с метастатической меланомой кожи. Результаты настоящего исследования, согласующиеся с международными данными, свидетельствуют о том, что наибольшую пользу от данного подхода могут получить пациенты с приобретенной резистентностью к предшествующей анти-PD-1 терапии и хорошим функциональным статусом (ECOG 0). При этом

наличие метастазов в головном мозге ассоциировано с менее благоприятными исходами.

Ограничениями настоящего исследования являются его ретроспективный характер, небольшой размер выборки и проведение в одном центре, что может ограничивать экстраполяцию результатов. Кроме того, отсутствие контрольной группы не позволяет напрямую сравнить эффективность с альтернативными стратегиями лечения, такими как стандартная химиотерапия. В связи с этим планируется продолжение исследования в виде увеличения количества центров и добавление контрольной группы (применение стандартной химиотерапии) с целью расширения группы пациентов, потенциально выигрывающих от эскалации иммунотерапии после прогрессирования на анти-PD-1 терапии. ☺

Литература

1. Schadendorf D., van Akkooi A.C.J., Berking C., et al. Melanoma. *Lancet*. 2018; 392 (10151): 971–984.
2. Robert C., Long G.V., Brady B., et al. Five-year outcomes with nivolumab in patients with wild-type BRAF advanced melanoma. *J. Clin. Oncol.* 2020; 38 (33): 3937–3946.
3. Robert C., Ribas A., Schachter J., et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2019; 20 (9): 1239–1251.
4. Amaral T., Seeber O., Mersi E., et al. Primary resistance to PD-1-based immunotherapy — a study in 319 patients with stage IV melanoma. *Cancers*. 2020; 12 (4): e1027.
5. Pires da Silva I., Ahmed T., Reijers I.L.M., et al. Ipilimumab alone or ipilimumab plus anti-PD-1 therapy in patients with metastatic melanoma resistant to anti-PD-(L)1 monotherapy: a multicentre, retrospective, cohort study. *Lancet Oncol.* 2021; 22 (6): 836–847.
6. VanderWalde A., Bellasea S.L., Kendra K.L., et al. Ipilimumab with or without nivolumab in PD-1 or PD-L1 blockade refractory metastatic melanoma: a randomized phase 2 trial. *Nat. Med.* 2023; 29 (9): 2278–2285.
7. Olson D.J., Eroglu Z., Brockstein B., et al. Pembrolizumab plus ipilimumab following anti-PD-1/L1 failure in melanoma. *J. Clin. Oncol.* 2021; 39 (24): 2647–2655.
8. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Melanoma: Cutaneous. Version 1.2026.
9. Dual immunotherapy with nivolumab and ipilimumab for metastatic melanoma: Real-world outcomes from a single-center study. *J. Clin. Oncol.* 2025; 43 (Suppl. 16): e21541.
10. Kok P., Cho D., Yoon W., et al. Validation of progression-free survival rate at 6 months and objective response for estimating overall survival in immune checkpoint inhibitor trials: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Network Open.* 2020; 3 (9): e2011809.
11. Long G., Atkinson V., Lo S., et al. Ipilimumab plus nivolumab versus nivolumab alone in patients with melanoma brain metastases (ABC): 7-year follow-up of a multicentre, open-label, randomised, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2025; 26: 320–330.

Escalation of Immunotherapy in Metastatic Skin Melanoma: Experience of Adding Ipilimumab after Progression to Anti-PD-1 Therapy in Russia

V.A. Mangutova¹, E.V. Ledin, PhD¹, M.S. Suetina, PhD², V.O. Tatyain², I.V. Samoilenko, PhD³

¹ Ledin Clinic LLC, Moscow

² JSC GC "Medsi", Moscow

³ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow

Contact person: Valentina A. Mangutova, v.shamrikova15@gmail.com

The article evaluates the effectiveness and safety of escalation of immunotherapy in patients with metastatic skin melanoma after progression to anti-PD-1 in real clinical practice in Russia.

Keywords: metastatic skin melanoma, combination of nivolumab and ipilimumab