



¹ Санкт-Петербургский государственный университет

² Городской клинический онкологический диспансер, Санкт-Петербург

Иммунотерапия метастатической меланомы вчера, сегодня, завтра

Н.В. Жукова, к.м.н.^{1,2}, Р.В. Орлова, д.м.н., проф.^{1,2}, Е.А. Каледина¹, А.М. Малкова¹, П.А. Наймушина¹, Н.П. Беляк, к.м.н.^{1,2}, А.С. Демченкова^{1,2}

Адрес для переписки: Наталья Владимировна Жукова, drnvz@yandex.ru

Для цитирования: Жукова Н.В., Орлова Р.В., Каледина Е.А. и др. Иммуноterapia метастатической меланомы вчера, сегодня, завтра // Эффективная фармакотерапия. 2021. Т. 17. № 11. С. 22–28.

DOI 10.33978/2307-3586-2021-17-11-22-28

Длительное время основным препаратом для лечения больных метастатической меланомой оставался дакарбазин, одобренный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США еще в 1975 г. Едва ли данный метод лечения мог гарантировать значительное увеличение общей выживаемости. Учитывая высокую иммуногенность меланомы, еще в XIX и XX вв. ученые приступили к разработке иммуноонкологических препаратов, направленных на активацию противоопухолевого иммунитета. Было проведено множество исследований, прежде чем удалось достигнуть намеченной цели. Так в арсенале врача-онколога появились ингибиторы контрольных точек – по сути самый эффективный метод лечения меланомы, кардинально изменивший прогноз заболевания.

Ключевые слова: *иммунотерапия, метастатическая меланома, адаптивная терапия, ингибиторы контрольных точек, анти-PD-1-препараты*

Введение

Иммуногенность меланомы известна с тех давних времен, когда были опубликованы клинические случаи самостоятельного регресса при случайном повреждении. Неудивительно, что это подтолкнуло исследователей XIX–XX вв. к активной разработке возможных вариантов иммунотерапии меланомы: от внутриочагового введения различных вирусов, лизатов бактерий до системного назначения препаратов, стимулирующих иммунный ответ, и вакцин. Пожалуй, расцвета иммунотерапия достигла именно в XXI в., когда был одобрен первый ингибитор контрольных точек – анти-CTLA-4-препарат ипилимумаб. С тех пор началась новая эра в лечении метастатической меланомы, кардинально изменившая прогноз заболевания и показатели выживаемости пациентов.

Несколько лет назад для метастатической меланомы была доступна только одна опция – дакарбазин, одобренный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и ме-

дикаментов США (Food and Drug Administration, FDA) в 1975 г. В то же время пятилетняя общая выживаемость пациентов с метастатической меланомой достигала 10% [1]. В настоящее время более половины пациентов с меланомой кожи IV стадии живут более четырех лет [2]. Это стало возможно благодаря широкому внедрению в клиническую практику иммунотерапевтических препаратов: антитела к PD-1 (рецептор программируемой смерти, programmed death receptor) и PD-L1 (лиганд рецептора программируемой смерти, programmed death ligand), анти-CTLA-4-антитела (цитотоксический Т-лимфоцит-ассоциированный антиген, cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4). Сегодня для лечения меланомы применяют ингибиторы PD-1 (пембролизумаб, ниволумаб, пролголимаб), анти-CTLA4-препарат (ипилимумаб) и комбинацию препаратов, например двух ингибиторов контрольных точек (ниволумаб + ипилимумаб) и комбинацию с таргетной терапией: анти-PD-L1 (атезолизумаб) + ингибиторы BRAF и MEK (вемурафениб + кобиметиниб).



Механизм действия современной иммунотерапии основан на стимулировании клеточного иммунитета. CTLA-4-рецептор на Т-лимфоцитах является негативным регулятором активации Т-клеток, поэтому блокада данного рецептора приводит к пролиферации Т-регуляторных клеток и Т-киллеров, распознающих и уничтожающих опухолевые клетки. Фармакодинамика ингибиторов PD-1 и PD-L1 связана со специфическим взаимодействием PD-L1, который часто экспрессируется на опухолевых клетках, с рецептором PD-1, расположенным на Т-лимфоцитах. При связывании рецептора с лигандом значительно снижается способность Т-лимфоцитов реализовывать иммунный ответ, поэтому его блокирование приводит к активации противоопухолевого клеточного иммунитета [3].

Таким образом, благодаря множеству исследований (от экспериментов с бактериальными лизатами до изучения противоопухолевых вакцин) течение и прогноз метастатической меланомы за последние два века претерпели значительные изменения.

Лечение метастатической меланомы вчера

Токсины Коли и бацилла Кальметта – Жерена

История иммунотерапии онкологических заболеваний началась с 1891 г., когда американский хирург ввел пациенту с саркомой лизаты *Streptococcus* spp. (токсины Коли) в надежде, что развитие инфекции приведет к уменьшению опухоли. Так и случилось. Это послужило одним из первых примеров иммунотерапии рака [4]. Известно также об использовании токсинов Коли А.П. Чеховым во время его медицинской практики в 1884 г. [5].

Впоследствии интерес к иммунотерапии на некоторое время стих, основное внимание уделялось развитию цитостатиков. Только в 1960–70 гг. появились результаты исследования противоопухолевых вакцин, содержащих вирусы [6]. Одним из известных исследователей в то время был американский хирург-онколог Дональд Мортон, известный также как разработчик оценки сторожевых лимфоузлов при меланоме и раке молочной железы. Он занимался исследованием вакцин, в частности использовал вакцину против туберкулеза (бацилла Кальметта – Жерена, БЦЖ) в качестве иммунного адъюванта, демонстрировавшую определенную эффективность на животных моделях. Однако по не зависящим от него обстоятельствам протоколы исследований таких вакцин на людях не были одобрены этическим комитетом. Спустя некоторое время у Д. Мортон лечение проходила пациентка с множественными внутрикожными метастазами меланомы на руке, которой невозможно было выполнить ампутацию из-за паралича второй руки после перенесенного полиомиелита. Тогда Д. Мортон ввел БЦЖ в метастазы меланомы, что способствовало не только полному регрессу образований, но и стабильному многолетнему эффекту [7]. Впоследствии положительные результаты более обширных исследований данного метода подхлестнули интерес исследовате-

лей к теме БЦЖ и онкологических заболеваний [8]. Известно, что введение БЦЖ в кожные метастазы меланомы приводило даже к регрессу метастазов во внутренних органах, причем отсроченному – после развития псевдопрогрессирования [9]. Но интерес исследователей достаточно быстро угас, поскольку на фоне введения БЦЖ (из-за использования высоких доз) нередко возникали серьезные побочные эффекты в виде анафилаксии, диссеминированного внутрисосудистого свертывания и смерти [10, 11].

Противоопухолевые вакцины

В 1980–90 гг. благодаря выделению неоантигенов с поверхности клеток меланомы было положено начало многочисленным исследованиям противоопухолевых вакцин. Речь идет о генах семейства MAGE и гликопротеине, который экспрессируется исключительно на меланоцитах, – gp100/PMEL. Впоследствии были открыты и другие антигены, например MART-1, Melan-A [12, 13]. Предполагалось, что введение неоантигенов в организм человека запустит выработку специфичного Т-клеточного иммунитета и антител. Однако результаты исследований I/II фаз не продемонстрировали значимого клинического эффекта таких вакцин [14, 15].

Адаптивная клеточная терапия

Еще одним вариантом иммунотерапии меланомы является адаптивная Т-клеточная терапия. Ее принцип заключается в выделении опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов из резецированных опухолей и их культивировании вместе с известными антигенами меланомы, после чего смесь вводится пациенту вместе с системным введением интерлейкина (ИЛ) 2 [16]. Исследования таких вакцин подтвердили их клиническую эффективность, но оказываемый ими эффект зачастую нивелировался, вероятно, из-за одновременного выполнения химиотерапии [17, 18]. Похожим механизмом действия обладают Т-клетки с химерным антигеном (T chimeric antigen receptors, TCARs). Потенциально они обладают клинической эффективностью, но в настоящий момент соответствующих данных не получено.

Онколитическая вирусная терапия

В 2015 г. FDA одобрило для использования талимоген лагерпарепвек (T-VEC) – препарат онколитической терапии локального действия. T-VEC представляет собой генетически модифицированный вирус простого герпеса 1-го типа, способный вырабатывать гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор роста (ГМ-КСФ) [19]. Помимо прямого онколитического влияния на клетки меланомы он стимулирует таксис иммунных клеток к месту введения, активируя иммунный ответ. Основным показанием для его использования является местное лечение рецидива меланомы с метастазами в подкожной клетчатке и лимфоузлах после первичного хирургического лечения. В Российской Федерации препарат не зарегистрирован [20].



Цитокины

Прорывом в лечении метастатической меланомы стало одобрение FDA в 1998 г. цитокинов для системного лечения, в частности ИЛ-2 – гликопротеина, секретируемого Т-хелперами. Его основная функция заключается в стимулировании пролиферации Т-лимфоцитов и натуральных киллеров, способных напрямую индуцировать лизис клеток [21]. На фоне применения высоких доз ИЛ-2 отмечался полный регресс меланомы у 6% пациентов. В то же время частичные регрессы наблюдались у 10% [22]. У некоторых пациентов достигнутые ответы сохранялись на протяжении нескольких лет.

Применение ИЛ-2 возможно и сегодня, но с учетом токсичности и появления новых, более эффективных опций его место в схеме лечения метастатической меланомы заняли ингибиторы контрольных точек.

Еще один цитокин, одобренный для использования в адъювантном режиме, – интерферон альфа (ИФН-альфа), также участвующий в стимуляции иммунного ответа. Достаточно длительное время при меланоме II–III стадий после радикального хирургического лечения ИФН-альфа оставался единственной опцией. Собственно, в России и в настоящее время ИФН-альфа – единственный вариант послеоперационной терапии меланомы II стадии высокого риска [1, 23].

Лечение метастатической меланомы сегодня

К современным методам иммунотерапии относятся анти-PD-1/PD-L1 и анти-CTLA-4-препараты. Одним из первых анти-CTLA-4-ингибиторов, изученных у пациентов с метастатической меланомой, был тремелимуаб. Тем не менее, несмотря на положительные результаты I/II фазы исследования, в III фазе его клиническая эффективность по сравнению с таковой химиотерапии не была доказана [24, 25]. В отличие от тремелимуаба анти-CTLA-4-препарат ипилимумаб продемонстрировал эффективность при метастатической меланоме. Первые исследования данного препарата проводились совместно с изучением противоопухолевой вакцины, содержащей gp100, а также совместно с дакарбазином против дакарбазина в монорежиме. В обоих исследованиях получены положительные результаты, причем у части пациентов достигнутый объективный эффект сохранялся несколько лет [26, 27].

В настоящее время ипилимумаб в монорежиме показан во второй и последующих линиях терапии метастатической или рецидивирующей меланомы [28]. Для лечения метастатической меланомы в первой линии возможно назначение нескольких опций: пембролизумаб, ниволумаб или пролголимаб в монорежиме, комбинация ипилимумаба с ниволумабом и атезолизумаб с вемурафенибом и кобиметинибом (последний режим зарегистрирован в России, но не включен в рекомендации Ассоциации онкологов России (АОР) и Российского общества онкологов по состоянию на апрель 2021 г.) [28].

Одним из вариантов первой линии терапии является комбинация анти-PD-1- и анти-CTLA-4-препаратов (ипилимумаб + ниволумаб). Согласно результатам исследования III фазы CheckMate 067, по эффективности комбинация двух препаратов значительно превосходит монотерапию ипилимумабом. При 60-месячном периоде наблюдения пятилетняя общая выживаемость (ОВ) составила 52% при использовании комбинации, 44% – монотерапии ниволумабом и 26% – монотерапии ипилимумабом. Доля пациентов, которые через пять лет наблюдения еще не перешли на вторую линию терапии, достигла 74% в группе комбинации ниволумаба и ипилимумаба, 58% – в группе ниволумаба и 45% – в группе ипилимумаба [29].

Пятилетние показатели выживаемости без прогрессирования (ВБП) на фоне применения комбинации препаратов, ниволумаба и ипилимумаба в монорежимах составили 36, 29 и 8% соответственно. При использовании комбинированного режима медиана ВБП достигла 11,5 месяца, риск прогрессирования и смерти снизился на 21% по сравнению с ниволумабом и на 58% по сравнению с ипилимумабом. Кривая ВБП, равно как и кривая ОВ, вышла на плато. Сказанное означает, что почти все пациенты, которые были живы примерно через два года, живы и сегодня [29].

В отличие от монотерапии использование комбинации препаратов ассоциируется с более выраженной токсичностью. В исследовании CheckMate 067 частота нежелательных явлений 3-й степени и выше на фоне комбинированного лечения составила 59%, на фоне монотерапии ниволумабом – 23%, ипилимумабом – 28%. Наибольший процент нежелательных побочных явлений 3-й или 4-й степени отмечался со стороны желудочно-кишечного тракта (15%). В то же время в группе ниволумаба частота развития гастроинтестинальной токсичности составила 4%, в группе ипилимумаба – 12%. При использовании комбинации препаратов чаще регистрировались такие побочные явления, как диарея, усталость, зуд и сыпь (45, 38, 36 и 30% соответственно) [30].

Пембролизумаб – менее токсичная альтернатива сочетанному подходу, назначается в монорежиме. В первых исследованиях его эффективность оценивалась у пациентов, уже получавших лечение ипилимумабом (II фаза KEYNOTE-002). Препарат продемонстрировал увеличение ВБП и частоты объективного ответа по сравнению с химиотерапией [31].

В исследовании KEYNOTE-006 сравнивали эффективность монотерапии пембролизумабом (10 мг/кг один раз в две или три недели) и монотерапии ипилимумабом, оценивали ОВ и ВБП. Частота ответа при введении пембролизумаба каждые две недели (33,7%) и каждые три недели (32,9%) была выше, чем при использовании ипилимумаба (11,9%) ($p < 0,001$ для обоих сравнений) [32]. Средняя ОВ составила 32,7 месяца в двух группах пембролизумаба по сравнению с 15,9 месяца в группе ипилимумаба (от-



Рекомендуемые режимы иммунотерапии распространенной меланомы кожи согласно рекомендациям Российского общества клинической онкологии (RUSSCO)

Схема лечения	Оценка эффекта
Комбинированная иммунотерапия (анти-PD-1 + анти-CTLA-4)	
Ниволумаб 1 мг/кг внутривенно капельно + ипилимумаб 3 мг/кг внутривенно капельно один раз в три недели (суммарно четыре введения), затем ниволумаб 3 мг/кг каждые две недели внутривенно капельно, или ниволумаб 240 мг каждые две недели внутривенно капельно, или ниволумаб 480 мг внутривенно каждые четыре недели, 12 месяцев	На 12-й неделе, далее каждые 8–12 недель
Анти-PD-1-терапия	
Ниволумаб 3 мг/кг каждые две недели внутривенно капельно, или ниволумаб 240 мг каждые две недели внутривенно капельно, или ниволумаб 480 мг внутривенно каждые четыре недели, длительно	На 12-й неделе, далее каждые 8–12 недель
Пембролизумаб 200 мг внутривенно один раз в 21 день, длительно или пембролизумаб 400 мг внутривенно один раз в шесть недель, длительно	
Пролголимаб 1 мг/кг внутривенно капельно 30–60 минут, каждые 14 дней, длительно	
Анти-CTLA-4	
Ипилимумаб 3 мг/кг внутривенно капельно один раз в три недели, четыре введения	На 12-й неделе, далее каждые 8–12 недель

ношение рисков (ОР) 0,73; $p = 0,00049$), пятилетняя ОВ – 38,7 против 31,0%, медиана ВВП – 8,4 против 3,4 месяца (ОР 0,57; $p < 0,0001$) [33].

Эффективность ниволумаба также оценивали у предлеченных пациентов и пациентов, получавших первую линию терапии. В исследовании CheckMate 066 у пациентов, не имевших мутации BRAF и не получавших иммунотерапии, сравнивали эффективность ниволумаба и дакарбазина. Ниволумаб продемонстрировал более высокую частоту ответа (40 против 13,9%), лучшую медиану ВВП (5,1 против 2,2 месяца) и ОВ в течение года (72,9 против 42,1%; для всех сравнений $p < 0,001$) [34]. В III фазе исследования CheckMate 037 у пациентов, резистентных к ипилимумабу и таргетной терапии, с BRAF-мутацией сравнивали эффективность ниволумаба и химиотерапии. Достоверно значимых различий в увеличении ВВП и ОВ не зафиксировано [35].

Пациентам с метастатической меланомой в первой линии терапии доступен отечественный оригинальный препарат пролголимаб, анти-PD-1-ингибитор. Его клиническая эффективность оценивалась в исследовании II фазы MIRACULUM, которое впоследствии стало регистрационным. В исследование были включены пациенты с нерезектабельной и метастатической меланомой, не получавшие ранее таргетной и/или иммунотерапии. Пациенты были разделены на две группы, различавшиеся дозой пролголимаба (1 мг/кг каждые две недели и 3 мг/кг каждые три недели соответственно). Согласно результатам финального анализа, в исследовании была достигнута первичная конечная точка по уровню объективных ответов: в группе пролголимаба 1 мг/кг каждые две недели уровень объективных ответов составил 38%. Кроме того, медиана ВВП достигла 6,6 месяца в первой группе и 3,7 месяца во второй. Медиана ВВП в первой линии терапии составила 8,9 месяца в первой группе и 3,9 месяца во второй.

Двухлетняя ОВ составила 57,1 и 46% соответственно. Пролголимаб продемонстрировал благоприятный профиль токсичности: 55,6 и 54% – для всех степеней токсичности. Побочные эффекты 3-й степени и выше зафиксированы у 12,7% пациентов первой группы и 3,2% пациентов второй [36].

Таким образом, в настоящий момент для лечения меланомы зарегистрированы иммунотерапевтические препараты пембролизумаб, ниволумаб, ипилимумаб. В апреле 2020 г. зарегистрирован препарат пролголимаб российского производства. Наиболее эффективной схемой лечения по сравнению с монотерапией ниволумабом и ипилимумабом считается комбинация PD-1-ингибитора и анти-CTLA-4-препарата. Согласно клиническим рекомендациям Минздрава России (АОР) и RUSSCO, эта схема – один из вариантов терапии первой линии метастатической меланомы помимо пембролизумаба, ниволумаба и пролголимаба (таблица) [28, 37]. На основании рекомендаций терапию ниволумабом, пембролизумабом, пролголимабом прекращают при наступлении одного из следующих событий:

- доказанное прогрессирование заболевания (после исключения псевдопрогрессирования);
- развитие тяжелых нежелательных явлений (в том числе иммуноопосредованных, то есть связанных с применением препарата);
- достижение полного регресса опухоли, подтвержденного двумя последовательными инструментальными исследованиями (мультиспиральная компьютерная томография, магнитно-резонансная томография или позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография с ^{18}F -ФДГ в режиме «все тело»), выполненными с интервалом не менее трех месяцев (в случае если общая длительность терапии к моменту принятия такого решения составляет не менее 12 месяцев), но не более двух лет;



- длительно существующий частичный регресс заболевания, при котором терапию рекомендуется проводить в общей сложности в течение двух лет [28].

Лечение метастатической меланомы завтра

Несмотря на впечатляющие результаты терапии метастатической меланомы с использованием ингибиторов контрольных точек, на терапию иммуноонкологическими препаратами отвечает лишь 50–60% пациентов. Риск развития токсичности также достаточно высок. В связи с этим помимо поиска предиктивных маркеров токсичности иммунотерапии внимание исследователей сосредоточено на разработке новых препаратов.

Одними из перспективных препаратов являются ингибиторы LAG-3 (ген активации лимфоцитов 3, lymphocyte activation gene 3). LAG-3 обладает подобной CTLA-4 и PD-1 функцией и участвует в иммуносупрессивных процессах. Все три мишени рассматривались в качестве потенциальных в клинических испытаниях, начавшихся в 2013 г. В настоящее время разрабатываются несколько ингибиторов LAG-3. Ген активации лимфоцитов (LAG-3) представляет собой контрольную точку, которая располагается на Т-лимфоцитах и коэкспрессируется с PD-1. Доклинические исследования показали, что двойная блокада PD-1 и LAG-3 стимулирует Т-клеточный иммунный ответ, который проявляет более высокую активность в отношении опухоли, чем при использовании любого препарата по отдельности. Сегодня продолжается набор пациентов, не получавших ранее иммунотерапевтических препаратов, в исследовании фазы II/III релатлимаба в комбинации с ниволумабом [38, 39].

В стадии разработки находятся препараты – ингибиторы CSF1R (colony stimulating factor 1 receptor, рецептор макрофагального колониестимулирующего фактора 1) и агонисты CD40, предположительно влияющие на функцию опухоль-специфических макрофагов. Доклинические исследования подтвердили гипотезу о том, что макрофаги, ассоциированные с опухолью, могут обуславливать ее устойчивость к ингибиторам контрольных точек [40]. Так, повышенная экспрессия CSF-1 (colony stimulating factor 1, макрофагальный колониестимулирующий фактор) и CSF1R была связана с плохим прогнозом. CD40 экспрессируется на макрофагах и других антигенпрезентирующих клетках (АПК) и связывается со своим лигандом на Т-лимфоцитах. Агонисты CD40 увеличивают противоопухолевую активность макрофагов и стимулируют созревание АПК. На животных моделях меланомы комбинация CSF1R и CD40-альфа подавляла рост опухоли лучше, чем любой препарат по отдельности [41].

В настоящее время в исследовании фазы I/IIb (NCT03502330) изучается безопасность и эффективность кабирализумаба (ингибитор CSF1R) в сочетании с APX005M (агонист CD40) с ниволума-

бом или без него у пациентов с распространенной меланомой, почечно-клеточной карциномой или немелкоклеточным раком легких после прогрессирования заболевания на анти-PD-1/PD-L1 [39]. Потенциальной мишенью разработки специфических препаратов служит 4-1BB (CD137) – ко-стимулирующий рецептор, член семейства рецепторов фактора некроза опухоли, который экспрессируется на клетках как врожденного, так и адаптивного иммунитета. Агонизм 4-1BB способствует пролиферации CD8+ Т-клеток, улучшает TCR-сигналинг (TCR – T-cell receptor, Т-клеточный рецептор) и индуцирует иммунологическую память. Схемы терапии, в которых агонист 4-1BB применялся с ингибитором контрольных точек и без него, были разработаны на доклинических моделях [42].

Данные доклинических исследований также продемонстрировали, что частота возникновения ассоциированных с иммунотерапией побочных эффектов значительно снижается, когда агонисты 4-1BB комбинируются с ингибиторами контрольных точек [43].

Сейчас проводятся несколько исследований (NCT03792724, NCT03809624), в которых изучаются комбинации 4-1BB с другими иммунотерапевтическими средствами [39].

Наконец, стимуляция Toll-подобного рецептора (Toll-like receptor, TLR) может активировать презентацию антигена и стимулировать иммунную систему. ILLUMINATE-204 (NCT02644967) – исследование фазы II агониста TLR-9 IMO-2125, который вводится в опухоль, в комбинации с системной терапией ипилимумабом или пембролизумабом у пациентов с резистентной к PD-1 метастатической меланомой [39]. В настоящее время проводится набор пациентов в исследование фазы III (NCT03445533), посвященное анализу эффективности IMO-2125 в комбинации с ипилимумабом и ипилимумаба в монорежиме у пациентов с резистентной к PD-1 меланомой [39].

Итак, сегодня ведется разработка новых препаратов для лечения метастатической меланомы, которые на доклиническом этапе демонстрируют обнадеживающие результаты. Возможные механизмы воздействия на опухоль включают в себя как уже достаточно исследованные сигнальные пути, так и принципиально новые мишени.

Заключение

Появлению иммунотерапии, ставшей поворотным этапом в лечении меланомы, предшествовали многолетние фундаментальные исследования в области биологии рака и закономерностей реагирования иммунной системы на опухоль. И хотя ученым предстоит решить еще множество проблем, связанных с ответом на лечение и развитием токсичности, сегодня можно с уверенностью сказать, что разработка иммуноонкологических препаратов изменила взгляд на меланому как на заболевание с крайне неблагоприятным прогнозом. ☺



Литература

1. *Sanlorenzo M., Vujic I., Posch C. et al.* Melanoma immunotherapy // *Cancer Biol. Ther.* 2014. Vol. 15. № 6. P. 665–674.
2. *Hodi F.S., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R. et al.* Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial // *Lancet Oncol.* 2018. Vol. 19. № 11. P. 1480–1492.
3. *Leach D.R., Krummel M.F., Allison J.P.* Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade // *Science.* 1996. Vol. 271. № 5256. P. 1734–1736.
4. *McCarthy E.F.* The toxins of William B. Coley and the treatment of bone and soft-tissue sarcomas // *Iowa Orthop. J.* 2006. Vol. 26. P. 154–158.
5. *Gresser I. A.* Chekhov, MD, and Coley's toxins // *N. Engl. J. Med.* 1987. Vol. 317. № 7. P. 457.
6. *Belisario J.C., Milton G.W.* The experimental local therapy of cutaneous metastases of malignant melanoblastomas with cow pox vaccine or colcemld (demecolcine or omaine) // *Aust. J. Dermatol.* 1961. Vol. 6. № 2. P. 113–118.
7. *Faries M.B.* Intralesional immunotherapy for metastatic melanoma: the oldest and newest treatment in oncology // *Crit. Rev. Oncol.* 2016. Vol. 21. № 1–2. P. 65–73.
8. *Morton D.L., Eilber F., Holmes E. et al.* BCG immunotherapy of malignant melanoma: summary of a seven-year experience // *Ann. Surg.* 1974. Vol. 180. № 4. P. 635–643.
9. *Mastrangelo M.J., Bellet R., Berkelhammer J. et al.* Regression of pulmonary metastatic disease associated with intralesional BCG therapy of intracutaneous melanoma metastases // *Cancer.* 1975. Vol. 36. № 4. P. 1305–1308.
10. *McKhann C.F., Hendrickson C., Spittle L. et al.* Immunotherapy of melanoma with BCG: two fatalities following intralesional injection // *Cancer.* 1975. Vol. 35. № 2. P. 514–520.
11. *Felix E.L., Jessup J.M., Cohen M.H.* Severe complications of intralesional BCG therapy in an unsensitized patient: case report and clinical implications // *Arch. Surg.* 1978. Vol. 113. № 7. P. 893–896.
12. *Chianese-Bullock K.A., Pressley J., Garbee C. et al.* MAGE-A1-, MAGE-A10-, and gp100-derived peptides are immunogenic when combined with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor and montanide ISA-51 adjuvant and administered as part of a multi-peptide vaccine for melanoma // *J. Immunol.* 2005. Vol. 174. № 5. P. 3080–3086.
13. *Schwartzentruber D.J., Lawson D., Richards J. et al.* gp100 peptide vaccine and interleukin-2 in patients with advanced melanoma // *N. Eng. J. Med.* 2011. Vol. 364. № 22. P. 2119–2127.
14. *Vujanovic L., Butterfield L.H.* Melanoma cancer vaccines and anti-tumor T cell responses // *J. Cell. Biochem.* 2007. Vol. 102. № 2. P. 301–310.
15. *Kruit W.H.J., van Ojik H.H., Brichard V.G. et al.* Phase 1/2 study of subcutaneous and intradermal immunization with a recombinant MAGE-3 protein in patients with detectable metastatic melanoma // *Int. J. Cancer.* 2005. Vol. 117. № 4. P. 596–604.
16. *Rosenberg S.A., Packard B.S., Aebbersold P.M. et al.* Use of tumor-infiltrating lymphocytes and interleukin-2 in the immunotherapy of patients with metastatic melanoma // *N. Eng. J. Med.* 1988. Vol. 319. № 25. P. 1676–1680.
17. *Dudley M.E., Wunderlich J.R., Robbins P.F. et al.* Cancer regression and autoimmunity in patients after clonal repopulation with antitumor lymphocytes // *Science.* 2002. Vol. 298. № 5594. P. 850–854.
18. *Rosenberg S.A., Yang J.C., Sherry R.M. et al.* Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy // *Clin. Cancer Res.* 2011. Vol. 17. № 13. P. 4550–4557.
19. *Kaufman H.L., Bines S.D.* OPTIM trial: a phase III trial of an oncolytic herpes virus encoding GM-CSF for unresectable stage III or IV melanoma // *Future Oncol.* 2010. Vol. 6. № 6. P. 941–949.
20. *Andtbacka R.H., Kaufman H.L., Collichio F. et al.* Talimogene laherparepvec improves durable response rate in patients with advanced melanoma // *J. Clin. Oncol.* 2015. Vol. 33. № 25. P. 2780–2788.
21. *Maverakis E., Cornelius L.A., Bowen G.M. et al.* Metastatic melanoma – a review of current and future treatment options // *Acta Derm. Venereol.* 2015. Vol. 95. № 5. P. 516–527.
22. *Atkins M.B., Lotze M.T., Dutcher J.P. et al.* High-dose recombinant interleukin 2 therapy for patients with metastatic melanoma: analysis of 270 patients treated between 1985 and 1993 // *J. Clin. Oncol.* 1999. Vol. 17. № 7. P. 2105–2105.
23. *Жукова Н.В., Орлова Р.В., Каледина Е.А. и др.* Адъювантная терапия меланомы кожи // *Эффективная фармакотерапия.* 2020. Т. 16. № 18. С. 30–38.
24. *Samacho L.H., Antonia S., Sosman J. et al.* Phase I/II trial of tremelimumab in patients with metastatic melanoma // *J. Clin. Oncol.* 2009. Vol. 27. P. 1075–1081.
25. *Ribas A., Kefford R., Marshall M.A. et al.* Phase III randomized clinical trial comparing tremelimumab with standard-of-care chemotherapy in patients with advanced melanoma // *J. Clin. Oncol.* 2013. Vol. 31. № 5. P. 616–622.
26. *Hodi F., O'Day S., McDermott D. et al.* Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma // *N. Engl. J. Med.* 2010. Vol. 363. № 8. P. 711–723.



27. Maio M., Grob J.J., Aamdal S. et al. Five-year survival rates for treatment-naive patients with advanced melanoma who received ipilimumab plus dacarbazine in a phase III trial // J. Clin. Oncol. 2015. Vol. 33. № 10. P. 1191–1196.
28. Строяковский Д.Л., Абрамов М.Е., Демидов Л.В. и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи // Злокачественные опухоли. 2020. Т. 10. № 3s2. С. 266–281.
29. Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R. et al. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma // N. Engl. J. Med. 2019. Vol. 381. № 16. P. 1535–1546.
30. Shoushtari A.N., Friedman C.F., Navid-Azarbaijani P. et al. Measuring toxic effects and time to treatment failure for nivolumab plus ipilimumab in melanoma // JAMA Oncol. 2018. Vol. 4. № 1. P. 98–101.
31. Ribas A., Puzanov I., Dummer R. et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial // Lancet Oncol. 2015. Vol. 16. № 8. P. 908–918.
32. Robert C., Schachter J., Long G.V. et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma // N. Engl. J. Med. 2015. Vol. 372. № 26. P. 2521–2532.
33. 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. Vol. 20. № 9. P. 1239–1251.
34. Long G.V., Atkinson V., Ascierto P.A. et al. Effect of nivolumab on health-related quality of life in patients with treatment-naive advanced melanoma: results from the phase III CheckMate 066 study // Ann. Oncol. 2016. Vol. 27. № 10. P. 1940–1946.
35. Weber J.S., D'Angelo S.P., Minor D. et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial // Lancet Oncol. 2015. Vol. 16. № 4. P. 375–384.
36. Tjulandin S., Demidov L., Moiseyenko V. et al. Novel PD-1 inhibitor prolgolimab: expanding nonresectable/metastatic melanoma therapy choice // Eur. J. Cancer. 2021. Vol. 149. P. 222–232.
37. Меланома кожи и слизистых оболочек. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2020 // cr.rosminzdrav.ru/recomend/546_1 (дата обращения 16.04.2021).
38. Lichtenegger F.S., Rothe M., Schnorfeil F.M. et al. Targeting LAG-3 and PD-1 to enhance T cell activation by antigen-presenting cells // Front. Immunol. 2018. № 9. ID 385.
39. clinicaltrials.gov.
40. Zhu Y., Knolhoff B.L., Meyer M.A. et al. CSF1/CSF1R blockade reprograms tumor-infiltrating macrophages and improves response to T-cell checkpoint immunotherapy in pancreatic cancer models // Cancer Res. 2014. Vol. 74. № 18. P. 5057–5069.
41. Perry C.J., Munoz-Rojas A.R., Meeth K.M. et al. Myeloid-targeted immunotherapies act in synergy to induce inflammation and antitumor immunity // J. Exp. Med. 2018. Vol. 215. № 3. P. 877–893.
42. Chen S., Lee L.F., Fisher T.S. et al. Combination of 4-1BB agonist and PD-1 antagonist promotes antitumor effector/memory CD8 T cells in a poorly immunogenic tumor model // Cancer Immunol. Res. 2015. Vol. 3. № 2. P. 149–160.
43. Kocak E., Lute K., Chang X. et al. Combination therapy with anti-CTL antigen-4 and anti-4-1BB antibodies enhances cancer immunity and reduces autoimmunity // Cancer Res. 2006. Vol. 66. № 14. P. 7276–7284.

Immunotherapy of Metastatic Melanoma Yesterday, Today, Tomorrow

N.V. Zhukova, PhD^{1,2}, R.V. Orlova, PhD, Prof.^{1,2}, Ye.A. Kaledina², A.M. Malkova¹, P.A. Naymushina¹, N.P. Belyak, PhD^{1,2}, A.S. Demchenkova²

¹ Saint-Petersburg State University

² City Clinical Oncology Center, Saint-Petersburg

Contact person: Natalya V. Zhukova, drnvz@yandex.ru

For a long time, the main drug for the treatment of patients with metastatic melanoma remained dacarbazine, approved by the US Food and Drug Administration in 1975. This method of treatment could hardly guarantee the significant increase in overall survival. Taking in account the high immunogenicity of melanoma, back in the XIX and XX centuries, scientists began to develop immuno-oncological drugs aimed at activating antitumor immunity. Many studies were conducted before the goal was achieved. So in the arsenal of an oncologist there appeared check-point inhibitors – which are in fact the most effective method of treating melanoma, which radically changed the prognosis of the disease.

Key words: immunotherapy, metastatic melanoma, adaptive therapy, check-point inhibitors, anti-PD-1 drugs