



<sup>1</sup> Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

<sup>2</sup> Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского

<sup>3</sup> Федеральный Сибирский научно-клинический центр Федерального медико-биологического агентства

# Эффективность анти-PD-1-терапии в комбинированном лечении метастатической меланомы кожи

Д.В. Гаврилюк, к.м.н.<sup>1,2</sup>, И.П. Сафонцев, к.м.н.<sup>1,2</sup>, И.Л. Образ<sup>2</sup>, Р.А. Зуков, д.м.н., проф.<sup>1,2,3</sup>

Адрес для переписки: Дмитрий Владимирович Гаврилюк, gavrilkudv@mail.

Для цитирования: Гаврилюк Д.В., Сафонцев И.П., Образ И.Л., Зуков Р.А. Эффективность анти-PD-1-терапии в комбинированном лечении метастатической меланомы кожи. Эффективная фармакотерапия. 2022; 18 (35): 22–28.

DOI 10.33978/2307-3586-2022-18-35-22-28

*В лечении метастатической меланомы кожи важное значение имеет таргетная и иммунотерапия. В статье представлен клинический случай длительного наблюдения пациента с рецидивирующей метастатической меланомой кожи, получавшего лекарственную терапию с применением анти-PD-1-препарата ниволумаб. Описанный клинический случай демонстрирует возможности монотерапии ниволумабом для увеличения медианы выживаемости и повышения качества жизни больных метастатической меланомой кожи, включая обсуждение возможности реиндукции иммунотерапии на фоне выраженного коморбидного фона.*

**Ключевые слова:** меланома кожи, метастазы, иммунотерапия, реиндукция, рецидив, генерализация, ниволумаб

## Введение

Меланома – злокачественная опухоль, возникающая из трансформированных меланоцитов (пигментпродуцирующие клетки), которые имеют нейроэктодермальное происхождение и в процессе эмбриогенеза мигрируют из нервного гребешка в эпидермис и другие сайты, включая менингеальные, слизистые оболочки и сетчатку глаза. Меланома может развиваться в любой ткани, где в норме присутствуют меланоциты, однако кожная локализация остается наиболее распространенной – до 90% всех случаев заболевания.

Меланома отличается клинико-морфологической гетерогенностью и пластичностью. Клинико-морфологическая гетерогенность меланомы проявляется в различной локализации опухолей в фазе опухолевой прогрессии и сопряжена с определенными молекулярно-генетическими нарушениями.

Наиболее часто в меланоме кожи выявляют мутации генов BRAF (50%) или NRAS (20%), реже обнаруживают мутации генов NF1, RAC1, KIT. В ряде случаев клиническая картина заболевания обусловлена метастазами без выявленного первичного очага. Иногда локализацию первичной меланомы невозможно уста-

новить из-за регрессии опухоли, вплоть до ее полного исчезновения [1–3].

Численность контингента больных меланомой кожи в России за период 2010–2020 гг. увеличилась с 46,6 до 69,1 человека на 100 тыс. населения. В этот период на 6,1% увеличилась доля больных, состоявших на учете в онкологических учреждениях России пять лет и более с момента установления диагноза злокачественного новообразования. Существенно – на 17,2% – возрос удельный вес больных с меланомой кожи, выявленных активно, от числа больных с впервые в жизни установленным диагнозом данного злокачественного новообразования.

Удельный вес меланомы, выявленной впервые в I–II стадии, увеличился на 11,0%, что свидетельствует о повышении эффективности мероприятий вторичной профилактики. В то же время регистрируется уменьшение на 7,9% удельного веса меланомы, выявленной в III стадии. Благодаря такой положительной динамике летальность больных в течение года с момента установления диагноза меланомы снизилась практически на 5,0% за отчетный период. В связи с преобладанием локальных стадий меланомы доля только хирургиче-



ского радикального лечения в 2020 г. отмечается на уровне 87,5%. Из них 9,9% пациентов с меланомой кожи продолжают лечение, что согласуется с аналогичным стабильным показателем больных, выявленных с IV стадией заболевания (около 10,0%). Среди всего спектра опухолей кожных покровов наибольшую опасность представляет именно метастатическая, или неоперабельная, меланома, которая нередко эволюционирует по пути диссеминации и генерализации процесса с неблагоприятным исходом. Данный контингент больных меланомой кожи, как правило, подлежит комбинированному или комплексному лечению (12,5% из числа впервые выявленных случаев), включая современную таргетную и иммунотерапию [4].

В современной иммунотерапии меланомы кожи выделяют разные подходы и используют методы усиления презентации антигена, воздействия на кинетику иммунных процессов, устранения иммуносупрессирующих факторов, воздействия на опухоль с последующей активацией/индукцией иммунного ответа, клеточную и гуморальную адаптивную терапию, а также модуляцию активности иммунологического синапса. Именно ниволумаб является ингибитором тормозных сигналов (immune checkpoint inhibitors) и участвует в модуляции активности иммунологического синапса [5].

Ниволумаб (МКА-блокатор PD1) является человеческим моноклональным антителом, которое блокирует взаимодействие между рецептором программируемой смерти (PD-1) и его лигандами (PD-L1 и PD-L2). Ниволумаб представляет собой иммуноглобулин G4 (IgG4), его приблизительная молекулярная масса составляет 146 кДа. PD-1-рецептор является негативным регулятором активности Т-клеток. Связывание PD-1 с лигандами PD-L1 и PD-L2, которые способны экспрессироваться клетками опухолей или иными клетками микроокружения опухолей, приводит к ингибированию пролиферации Т-клеток и секреции цитокинов [6–8]. Кроме того, уменьшение «ДНК-комет» мононуклеарных клеток у больных меланомой, получающих терапию ниволумабом, может свидетельствовать об ослаблении воздействия прогенотоксического пресса или же более эффективной репарации поврежденных ДНК [9].

В исследовании CheckMate 066 у пациентов без BRAF-мутации ниволумаб продемонстрировал убедительное преимущество перед дакарбазином по основным критериям эффективности – частоте объективного ответа (ЧОО), медиане выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ), которые составили 42,9%, 5,1 и 37,5 месяца. Аналогичные показатели в группе дакарбазина оказались значительно ниже: 14,4%, 2,2 и 11,2 месяца соответственно. Показатели трехлетней ОВ у пациентов, получавших ниволумаб и дакарбазин, достигли 51,2 и 21,6% соответственно. Частота полного ответа составила 19%, частичный ответ наблюдался у 23,8% пациентов. При использовании дакарбазина ЧОО составила 14,4% с медианой длительности шесть месяцев, причем только 1,4% пациентов достигли полного ответа. Исходный уровень качества жизни на фоне применения ниволумаба сохранился

длительный период. При этом качество жизни пациентов, получавших дакарбазин, ухудшалось намного раньше [10–12].

Для лечения пациентов с метастатической и нерезектабельной меланомой кожи (IIIС/D нерезектабельная – IV стадия) в первой линии рекомендуется использовать комбинацию ингибиторов BRAF и MEK, либо комбинированное лечение МКА-блокаторами PD-1 и МКА, блокирующими тормозные сигналы каскада CTLA4 (МКА-блокаторы CTLA4), либо монотерапию МКА-блокаторами PD1.

У пациентов с метастатической меланомой, не имеющих симптомов заболевания, предпочтительным вариантом лечения следует считать монотерапию МКА-блокаторами PD-1 или комбинированное лечение МКА-блокаторами PD-1 и МКА-блокаторами CTLA4 в следующем режиме: ниволумаб 1 мг/кг в/в капельно + ипилимумаб 3 мг/кг в/в капельно один раз в три недели (суммарно четыре введения) или ниволумаб 3 мг/кг в/в капельно + ипилимумаб 1 мг/кг в/капельно один раз в три недели (суммарно четыре введения), затем ниволумаб 3 мг/кг каждые две недели в/в капельно, или ниволумаб 240 мг каждые две недели в/в капельно, или ниволумаб 480 мг в/в каждые четыре недели 12 месяцев [13–17]. По результатам исследования III фазы CheckMate 067, эффективность комбинации этих препаратов значительно превосходит монотерапию ипилимумабом. При 60-месячном периоде наблюдения пятилетняя общая выживаемость составила 52% при использовании комбинации, 44% – при монотерапии ниволумабом и 26% – при 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. Пятилетние показатели 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. Частота нежелательных явлений 3-й степени и выше на фоне комбинированного лечения составила 59%, на фоне монотерапии ниволумабом – 23%, ипилимумабом – 28%. Профиль токсичности у ниволумаба значительно лучше, чем у ипилимумаба: только у 14% пациентов развились иммуноопосредованные нежелательные явления 3–4-й степени против 46%, что значительно реже приводило к отмене лечения (4 и 30% соответственно). 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) [18].



Развитие нежелательных явлений на фоне применения иммуноонкологических препаратов тесно связано с подавлением процессов, обычно отвечающих за торможение аутоагрессии иммунной системы. Аутоиммунное воспаление возникает в различных органах-мишенях: коже, желудочно-кишечном тракте, печени, почках, гипофизе, щитовидной железе, легких, органах зрения, нервной системе. Наиболее частыми осложнениями терапии анти-PD-1-моноклональными антителами являются слабость, кожная токсичность в виде сыпи и зуда, кашель, диарея, снижение аппетита, обстипация, артралгия. При использовании препаратов этой группы в 1–5% случаев развиваются пневмониты.

Осложнения 1–2-й степени, за исключением иммуноопосредованных пневмонитов, не требуют прекращения иммуноотерапии и отмены системных глюкокортикостероидов. При осложнениях 2-й степени на фоне проводимой симптоматической терапии в отсутствие улучшения в течение 7–10 дней принимается решение о назначении преднизолона в дозе 1 мг/кг веса пациента до купирования нежелательных явлений или уменьшения степени их тяжести до легкой. При осложнениях выраженной степени терапия приостанавливается или прекращается, назначаются высокие дозы преднизолона (1–2 мг/кг веса пациента) [19].

При наличии признаков прогрессирования заболевания на фоне применения ингибиторов BRAF либо комбинации BRAF- и MEK-ингибиторов или появления признаков непереносимости такой терапии при сохранении удовлетворительного общего состояния пациента (ECOG 0–2) и при ожидаемой продолжительности жизни более трех месяцев рекомендуется перевести пациента на терапию МКА-блокаторами PD-1 или комбинацию МКА-блокаторов PD-1 и CTLA-4. Монотерапия МКА-блокаторами PD-1 и комбинированная терапия МКА-блокаторами PD-1 и CTLA-4 демонстрируют сходные результаты у пациентов с меланомой, резистентной к ИПК BRAF и MEK. Однако комбинированная терапия МКА-блокаторами PD-1 и CTLA-4 может быть связана с более высокой частотой нежелательных явлений по сравнению с монотерапией. Также продолжение монотерапии МКА-блокаторами PD-1 возможно у пациентов при изолированном прогрессировании единичных метастазов меланомы с возможностью их хирургического удаления или проведения стереотаксической радиохирургии на прогрессирующие очаги (олигопрогрессирование). У пациентов с мутацией в гене *c-Kit* и ожидаемой продолжительностью жизни более трех месяцев в качестве терапии первой или последующих линий или на фоне прогрессирования при лечении иматинибом рекомендована монотерапия МКА-блокаторами PD-1 или комбинацией МКА-блокаторов CTLA-4 и PD-1. У пациентов без мутаций в генах BRAF и *c-Kit* при сохранении удовлетворительного общего состояния пациента (ECOG 0–2) и при ожидаемой продолжительности жизни более трех месяцев рекомендуется терапия комбинацией МКА-блокаторов PD-1 и CTLA-4 или монотерапия МКА-блокаторами PD-1. Ниволумаб рекомендуется назначать в постоянном

режиме до наступления прогрессирования или непереносимости с интервалом введения две или четыре недели в зависимости от режима дозирования. Начинать лечение этим иммунопрепаратом нужно не позднее трех месяцев после завершения хирургического этапа [20, 21].

Применение иммуноонкологических препаратов (анти-CTLA-4, анти-PD-1) при метастатической меланоме способствовало значимому увеличению выживаемости и улучшению качества жизни пациентов. Комбинация таргетной и иммуноотерапии у пациентов с нерезектабельной/метастатической меланомой позволяет добиться быстрого ответа за счет таргетной терапии, преодолеть резистентность к отдельным видам препаратов. Синергичный потенцирующий эффект такой терапии показан в исследованиях IMspire-150, Combi-I и Keynote-022, где проведена оценка эффективности ингибиторов BRAF и MEK в комбинации с анти-PD-L1/анти-PD-1-антителами при нерезектабельной или метастатической меланоме [22]. Согласно регистру клинических исследований, сейчас проводится международное многоцентровое клиническое исследование III фазы по изучению эффективности комбинации ниволумаба и препарата NTRK-214 (иммуноотерапия) в сравнении с ниволумабом у ранее не леченных пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой кожи [23].

## Клинический случай

Пациент Ш., 75 лет, находится на диспансерном наблюдении в Красноярском краевом клиническом онкологическом диспансере им. А.И. Крыжановского (КККОД) с ноября 2015 г., когда в условиях дневного хирургического стационара было выполнено широкое иссечение пигментной язвы с последующим морфологическим подтверждением диагноза: меланомой кожи спины IIС стадии T4bN0M0 (BRAF-отрицательная). На момент хирургического этапа лечения, по данным ультразвукового исследования (УЗИ), клинических признаков и измененных регионарных лимфоузлов, а также признаков генерализации процесса не выявлено.

При очередном диспансерном осмотре 09.02.2016 в левой подмышечной области при пальпации был выявлен увеличенный плотнoэластический лимфоузел диаметром до 10 мм. В отделении онкомаммологической хирургии КККОД 12.02.2016 произведена операция – расширенная подмышечная лимфаденэктомия слева. Плановый гистологический ответ № 4939/55: метастазы пигментной меланомы в пяти из 17 удаленных лимфоузлов. В плане комбинированного лечения больному был назначен интерферон альфа-2b по 3 млн МЕ п/к через день на три месяца с последующим продлением этой иммуноотерапии на срок до одного года. Проведение длительной интерферонотерапии позволило добиться безрецидивного периода до 3,5 лет. Однако в феврале 2019 г. на осмотре в поликлинике КККОД появилось новообразование в мягких тканях живота и подозрение на метастазы в легкие. Пунктат образования брюшной стенки № 1968: определяют-



ся кровь, обрывки жировой клетчатки, сгустки беструктурных масс. При проведении компьютерной томографии (КТ) грудной клетки 29.03.2019 выявлены солитарный метастаз в правое легкое диаметром 20 мм и один увеличенный бронхопульмональный узел. По данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), в S3 правого легкого и правом бронхопульмональном лимфоузле определяется радиоизотопная активность, метаболическая активность радиофармацевтического препарата в образовании нисходящего отдела ободочной кишки (полипоз (?), нео (?)) (рис. 1).

В марте 2019 г. выполнена эндоскопическая полипэктомия сигмовидной кишки на 300 мм, плановый гистологический ответ № 4254: морфологическая картина тубуловорсинчатой аденомы с легкой дисплазией эпителия. Сопутствующая патология: ишемическая болезнь сердца, транзиторная атриовентрикулярная блокада 3-й степени, полная блокада правой ножки пучка Гиса, электрокардиостимулятор (01.2018): постоянная эндокардиальная секвенциальная стимуляция в режиме DDDR, гипертоническая болезнь 2-й степени, риск 3, сахарный диабет 2-го типа (HbA1c 7%), облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей. В отделении онкоторакальной хирургии КККОД 17.04.2019 произведена торакотомия справа, интраоперационно в S1 определяется плотная бугристая опухоль до 25 мм в диаметре, увеличенные до 20 мм бронхопульмональные лимфоузлы. Учитывая глубокое расположение опухоли, выполнить резекцию невозможно, выполнены расширенная верхняя лобэктомия, лимфаденэктомия средостения. Плановый гистологический ответ № 5973: в срезах легкого определяется инвазивный рост опухоли, представленной крупными полиморфными эпителиоподобными клетками с формированием солидных и альвеолярных структур, единичные клетки опухоли содержат гранулы пигмента коричневого цвета. В одном бронхопульмональном лимфоузле метастазы опухоли. Морфологическая картина злокачественной эпителиальной опухоли, наиболее вероятно меланомы. Иммуногистохимическое исследование № 172: опухолевыми клетками диффузно интенсивно цитоплазматически экспрессирован HMB 45, Tyrosinase; PCK опухолевыми клетками не экспрессирован. Иммуноморфологическая картина характерна для метастаза меланомы в легкое.

Решением врачебного консилиума (ВК) КККОД от 17.05.2019 рекомендована лекарственная терапия, которая началась 30.05.2019 в дневном стационаре с противоопухолевой лекарственной терапии – ниволумаб по 240 мг один раз в день в/в капельно. До 03.01.2020 проводились повторные введения ниволумаба в прежней дозировке каждые две недели.

По результатам КТ органов грудной клетки от 26.07.2019, над куполом диафрагмы справа определяется объемное образование с четкими контурами, накапливающее контрастное вещество, размерами 28 × 62 × 18 мм, вероятно исходящее из плевры. Увеличения лимфоузлов бронхопульмональной группы и средостения нет (рис. 2).

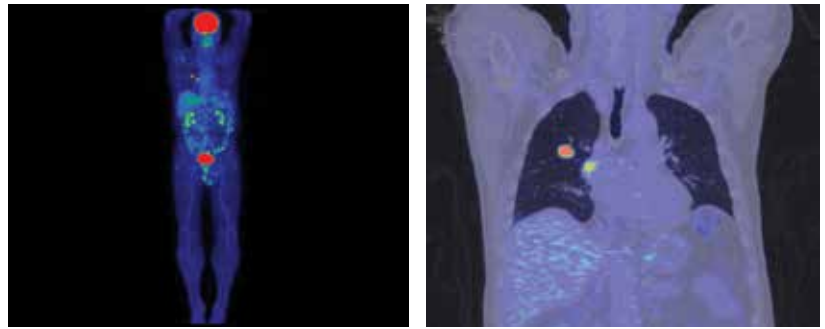


Рис. 1. ПЭТ-КТ от 29.03.2019

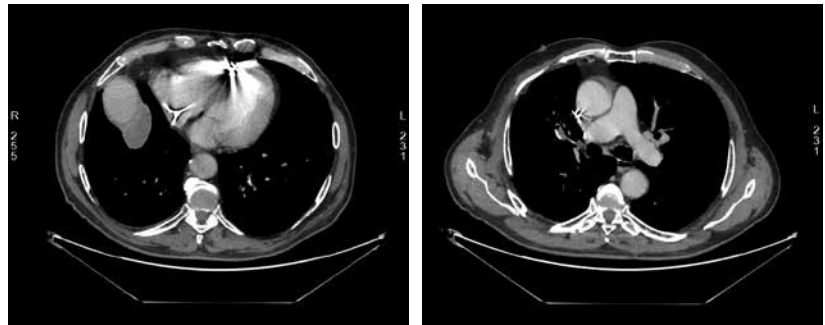


Рис. 2. КТ органов грудной клетки от 26.07.2019

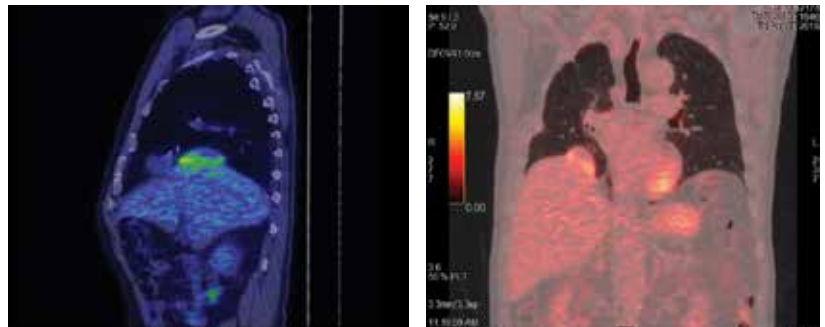


Рис. 3. ПЭТ-КТ от 21.08.2019

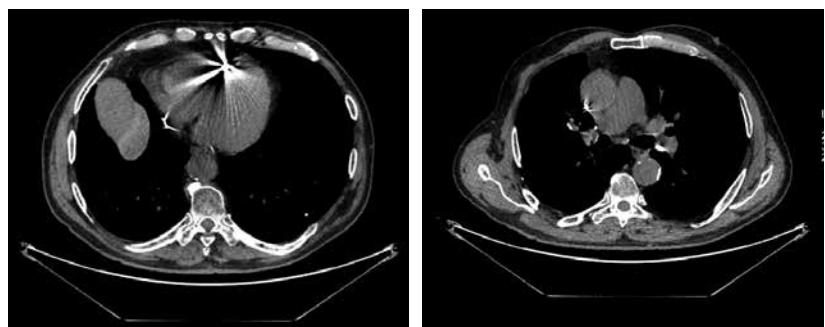


Рис. 4. Повторная КТ органов грудной клетки от 24.10.2019

ПЭТ-КТ от 21.08.2019: метаболически активное образование по диафрагмальной плевре справа размерами 50 × 28 × 24 мм (рис. 3).

Повторная КТ органов грудной клетки от 24.10.2019: объемное образование диафрагмальной плевры справа без отрицательной динамики (рис. 4).

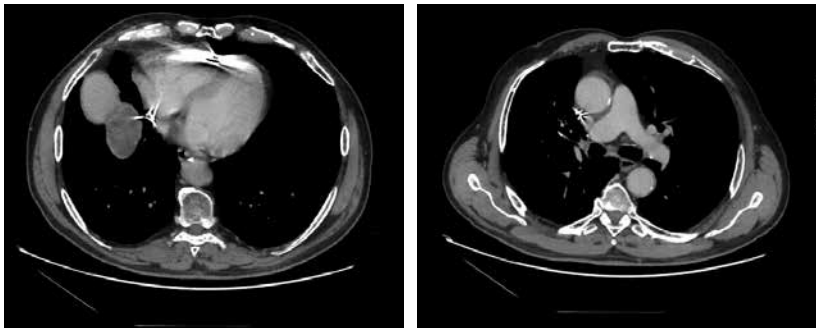


Рис. 5. КТ органов грудной клетки от 28.09.2021

При проведении УЗИ мочевого пузыря 01.11.2019 выявлено внутриводящее образование: по правой стенке в просвет пристеночное образование 32 × 25 × 24 мм с гиперэхогенным контуром. Биопсия опухоли (гистологическое заключение № В 219-17563): в препарате мелкие фрагменты опухолевой ткани переходного-клеточного рака 1-й степени клеточной анаплазии. В отделении онкоурологической хирургии КККОД 12.12.2019 выполнена трансуретральная резекция опухоли на правой боковой стенке мочевого пузыря типа «цветной капусты» размерами 30 × 35 × 30 мм с контактной кровоточивостью. После получения планового гистологического подтверждения (№ 19328) переходного-клеточного рака установлен диагноз: рак мочевого пузыря I стадии T1N0M0G2. Решением ВК КККОД рекомендована внутриводящая химиотерапия – митомицин 40 мг один раз в неделю № 6.

С учетом достаточно выраженной палитры синтропии и нейтропии коморбидного фона решением ВК КККОД с 17.01.2020 рекомендовано продолжить монотерапию ниволумабом в дозе 480 мг один раз в день в/в капельно один раз в четыре недели с контролем КТ брюшной полости один раз в шесть месяцев.

Во время диспансерного осмотра 01.03.2021 появилось образование мягких тканей задней грудной стенки, возможно вторичного характера. 04.03.2021 выполнено иссечение опухоли кожи спины. При морфологическом исследовании присланного фрагмента кожи в дерме определяются скопление плазматических клеток, большое количество ги-

стиоцитов, множество гигантских многоядерных клеток, очаги отложения холестерина с очагом некроза, преимущественно по периферии лимфоцитарная инфильтрация, что соответствует гранулематозному воспалению (гигантоклеточная «репаративная» гранулема).

Фиброколоноскопия от 18.05.2021: полипоз сигмовидной кишки тип 0-Is, в сигмовидной кишке определяются полипы 5–12 мм в диаметре на широком и умеренном основании с розовой верхушкой, полип сигмовидной кишки, тип 0-Isp, susp. Malignae (?), на 400 мм от ануса определяется полип до 10 мм в диаметре, с эрозивной, рыхлой верхушкой. Биопсия (гистологическое заключение № В221-6819 от 21.05.2021): морфологическая картина тубулярно-папиллярной аденомы толстой кишки с умеренной дисплазией.

КТ-картина объемного образования диафрагмальной плевры справа без отрицательной динамики от 28.09.2021 (рис. 5).

Таким образом, на фоне консолидирующей иммунотерапии с ее моделированием путем увеличения дозы и изменения кратности введения ниволумаба была достигнута стабилизация метастатического процесса меланомы в течение 24 месяцев.

На диспансерном осмотре 20.01.2022 КТ органов грудной и брюшной полости показала отрицательную динамику: в средостении появились конгломераты бифуркационных лимфоузлов до 38 мм в поперечнике с неоднородным накоплением контрастного вещества, ранее не увеличенные; отмечается единичный паратрахеальный лимфоузел справа до 13 мм, ранее не увеличенный; над куполом диафрагмы справа сохраняется объемное образование с четкими контурами, неоднородно накапливающее контрастное вещество, размерами 68 × 43 мм, динамика отрицательная (рис. 6).

КТ от 21.02.2022: отмечается появление новых увеличенных лимфоузлов паратрахеальной группы справа до 16 мм по короткой оси, немногочисленные увеличенные надключичные лимфоузлы справа до 13 мм по короткой оси (ранее не определялись) (рис. 7).

На ВК КККОД 25.02.2022 рекомендовано начать вторую линию противоопухолевой терапии: дакарбазин 1000 мг/м<sup>2</sup> в первый день, цикл 28 дней, три курса с оценкой динамики.



Рис. 6. КТ органов грудной клетки от 20.01.2022

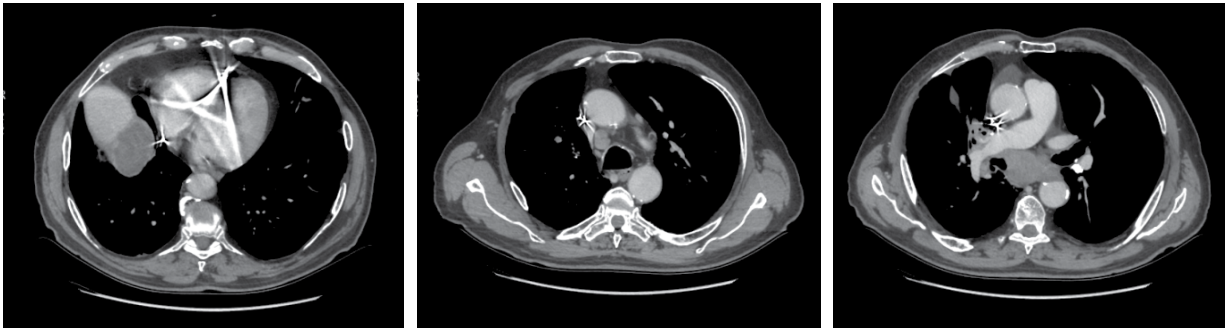


Рис. 7. КТ органов грудной клетки от 21.02.2022

При обсуждении возможных вариантов третьей линии терапии в случае прогрессирования опухолевого процесса представляется целесообразной реиндукция комбинацией МКА-блокаторов PD1 и CTLA4 или монотерапия МКА-блокатором CTLA4.

### Обсуждение

В онкогематологии обычно используют принцип этапности лекарственного лечения: после подготовительного этапа идет индукционная фаза терапии с последующим переходом к этапу консолидации и интенсификации химиотерапии. Важным этапом такого системного лечения является реиндукция для максимального снижения вероятности рецидива/ рецидива и риска прогрессирования заболевания. Чередование интенсивных курсов лекарственной терапии со стандартными по дозировке курсами, с одной стороны, помогает усилить консолидацию очагов опухолевого роста, с другой – способствует восстановлению организма при длительном лечении на фоне стабилизации злокачественного процесса. Кроме того, это позволяет снизить риск развития лекарственной резистентности при системной терапии злокачественных новообразований.

В данном клиническом наблюдении можно проследить похожие параллели и этапность лекарственного лечения метастатической меланомы кожи. Адьювантная профилактическая интерферонотерапия позволила достигнуть трехлетнего безрецидивного периода. Рецидив заболевания потребовал интенсификации системного лечения с переходом к иммунотерапии ниволумабом в комбинации с хи-

рургическим лечением, что позволило добиться достаточно длительной стабилизации заболевания. Выбор режима цитотоксической химиотерапии во второй линии при очевидном прогрессировании метастатической меланомы связан, с одной стороны, с формированием резистентности к ниволумабу и, весьма вероятно, к его аналогам (пембролизумабу, пролголимабу), с другой стороны, с попыткой преодоления этой резистентности резкой сменой механизмов повреждения опухолевых клеток, а также повторной интенсификацией системного лечения.

### Заключение

В представленном клиническом случае при выраженной коморбидности пациента было отдано предпочтение консолидирующей монотерапии ниволумабом и достигнута стабилизация метастатического процесса меланомы кожи спины в течение 32 месяцев без явного прогрессирования. С момента манифестации резектабельной меланомы кожи в данном клиническом случае продолжительность жизни пациента составила 75 месяцев на момент курации. Повторное достижение стабилизации прогрессирования опухолевого процесса путем интенсификации системной химиотерапии создает условия для проведения последующей иммунотерапии комбинацией МКА-блокаторов PD1 и CTLA4 или монотерапии МКА-блокатором CTLA4, что позволит оценить эффективность реиндукции иммунотерапии метастатической меланомы на фоне достаточно выраженной синтропии и нейтропии коморбидности пациента. ☺

### Литература

1. Корчагина К.С., Гамаюнов С.В., Воропаева Л.А. Клинические аспекты классификации меланомы кожи. Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология. Спецвыпуск «Меланома». 2017; 36: 6–12.
2. Михайлова И.Н., Анурова О.А., Лушников А.А. и др. Фенотипическая пластичность метастатической меланомы. Сибирский онкологический журнал. 2019; 19 (1): 86–94.
3. Рзаева В.Ш., Гафтон Г.И., Анисимов В.В. и др. Метастазы меланомы без клинически определяемой первичной опухоли. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (3): 79–85.
4. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ НМИРЦ Минздрава России, 2021. 239 с.
5. Новик А.В. Современная иммунотерапия меланомы кожи. Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология. Спецвыпуск «Меланома». 2017; 36: 26–31.



6. Иммуноонкологический препарат Опдиво® (ниволумаб), доказавший эффективность в лечении сразу трех видов рака, коммерчески доступен российским пациентам. Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология. 2017; 2: 20.
7. Тимофеев И.В. Ниволумаб: 5 лет со дня международной регистрации иммунотерапии метастатического рака почки. Злокачественные опухоли. 2020; 4 (10): 21–29.
8. Боробова Е.А., Жеравин А.А. Иммунотерапия меланомы. Сибирский онкологический журнал. 2017; 16 (4): 65–75.
9. Цырлина Е.В., Порошина Т.Е., Оганесян А.П. и др. Повреждение ДНК моноклеарных клеток периферической крови, выявленное методом «комет», как возможный показатель чувствительности меланомы к иммунотерапии ниволумабом. Сибирский онкологический журнал. 2021; 20 (2): 37–45.
10. Харкевич Г.Ю., Утяшев И.А., Орлова К.В. и др. Лекарственная терапия метастатической меланомы кожи: что сделано и что предстоит сделать. Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология. 2020; 18 (16): 22–28.
11. Шаров С.В., Леонов М.Г. Перспективы лекарственного лечения меланомы кожи. Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология. 2018; 25: 50–53.
12. Харкевич Г.Ю., Демидов Л.В. Эффективность ниволумаба в лечении метастатической меланомы. Злокачественные опухоли. 2017; 3 (7): 62–69.
13. Жукова Н.В., Орлова Р.В., Каледина Е.А. и др. Адъювантная терапия меланомы кожи. Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология. 2020; 18 (16): 30–38.
14. Егоренков В.В., Молчанов М.С., Куткович А.В. и др. Опыт применения иммунотерапии при погранично резектабельной первичной или олигометастатической меланоме кожи. Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология. 2020; 18 (16): 86–91.
15. Харкевич Г.Ю., Алешин В.А., Насхлеташвили Д.Р. и др. Метастазы меланомы в головном мозге: современные возможности лечения. Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология. 2020; 18 (16): 92–106.
16. Орлова К.В., Демидов Л.В. Новое в терапии меланомы кожи: обзор материалов конференций 2017 г. Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология. Спецвыпуск «Меланома». 2017; 36: 14–19.
17. Самойленко И.В., Жуликов Я.А., Харкевич Г.Ю. и др. Опыт применения ниволумаба в терапии предлеченных пациентов с метастатической меланомой кожи. Злокачественные опухоли. 2018; 3 (8): 78–85.
18. Жукова Н.В., Орлова Р.В., Каледина Е.А. и др. Иммунотерапия метастатической меланомы вчера, сегодня, завтра. Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология. Спецвыпуск «Меланома и опухоли кожи». 2021; 11 (17): 22–28.
19. Проценко С.А., Анохина Е.М., Новик А.В. и др. Опыт лечения пациентов с иммуноопосредованными нежелательными явлениями на фоне применения ингибиторов контрольных точек. Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология. Спецвыпуск «Меланома». 2017; 36: 42–48.
20. Клинические рекомендации Ассоциации онкологов России. Меланома кожи и слизистых оболочек. 2020; 127. [https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/melanoma\\_kozhi.pdf](https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/09/melanoma_kozhi.pdf).
21. Практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи Российского общества клинической онкологии. 2021; 20. <https://rosoncweb.ru/standarts/RUSSCO/2021/2021-16.pdf>.
22. Демидов Л.В., Строяковский Д.Л., Жукова Л.Г. и др. Резолюция экспертного совещания «Возможности терапии нерезектабельной меланомы тройной комбинацией вемурафениб/кобиметиниб/атезолизумаб». Эффективная фармакотерапия. Онкология, гематология и радиология. Спецвыпуск «Меланома и опухоли кожи». 2021; 11 (17): 6–8.
23. Регистр клинических исследований. Международное многоцентровое клиническое исследование III фазы по изучению эффективности комбинации ниволумаба и препарата NTRK-214 (иммунотерапия) в сравнении с ниволумабом у ранее не леченных пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой кожи. [https://rosoncweb.ru/clinical\\_study/register/](https://rosoncweb.ru/clinical_study/register/).

## The Effectiveness of Anti-PD-1 Therapy in the Complex Treatment of Metastatic Melanoma of the Skin

D.V. Gavrilyuk, PhD<sup>1,2</sup>, I.P. Safontsev, PhD<sup>1,2</sup>, I.L. Obratz<sup>2</sup>, R.A. Zukov, PhD, Prof.<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> V.F. Voyno-Yasenetsky Krasnoyarsk State Medical University

<sup>2</sup> A.I. Kryzhanovsky Krasnoyarsk Regional Clinical Oncology Dispensary

<sup>3</sup> Federal Siberian Scientific and Clinical Center

Contact person: Dmitry V. Gavrilyuk, [gavrilyukdv@mail.ru](mailto:gavrilyukdv@mail.ru)

*Targeted and immunotherapy is important in the treatment of metastatic melanoma of the skin. The article presents a clinical case of a long-term follow-up of a patient with recurrent metastatic melanoma of the skin who received drug therapy using the anti-PD-1 drug nivolumab. The described clinical case demonstrates the possibilities of nivolumab monotherapy to increase the median survival and improve the quality of life of patients with metastatic melanoma of the skin, including discussion of the possibility of reinduction of immunotherapy against a pronounced comorbid background.*

**Key words:** skin melanoma, metastases, immunotherapy, reinduction, relapse, generalization, nivolumab