



¹ Городской клинический онкологический диспансер, Санкт-Петербург

² Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

³ Санкт-Петербургский государственный университет

Десятилетнее наблюдение за пациентами с диссеминированной меланомой кожи на фоне анти-PD-1-терапии во второй и последующих линиях

Н.В. Жукова, к.м.н.¹, С.И. Кутукова, д.м.н.^{1,2}, Н.Ю. Антимоник¹, Н.П. Беляк, к.м.н.^{1,3}, М.Ю. Кротов¹, Р.В. Орлова, д.м.н.^{1,3}

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

Для цитирования: Жукова Н.В., Кутукова С.И., Антимоник Н.Ю. и др. Десятилетнее наблюдение за пациентами с диссеминированной меланомой кожи на фоне анти-PD-1-терапии во второй и последующих линиях. Эффективная фармакотерапия. 2026; 22 (10): 14–19.

DOI 10.33978/2307-3586-2026-22-10-14-19

В клинической практике Санкт-Петербургского городского клинического онкологического диспансера (ГКОД) меланома кожи занимает второе место по числу проведенных циклов лечения ингибиторами контрольных точек иммунного ответа среди всех нозологий (4145 из 19 181 цикла, проведенного в ГКОД в 2019–2025 гг.; 21,6%) и третье место по числу пациентов (378 из 2247; 16,8%). Представлены результаты ретроспективного длительного наблюдения (серия случаев) 12 пациентов с диссеминированной меланомой кожи, получавших терапию анти-PD-1 (ниволумаб) во второй и последующих линиях терапии. Медиана наблюдения составила 71 мес. (5,9 года), наибольший период наблюдения – 126 мес. (10,5 года). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 57,0 мес. (95% доверительный интервал (ДИ) 31,9–87,8), медиана общей выживаемости (ОВ) – 71,0 мес. (95% ДИ 38,0–96,3). Частота объективных ответов составила 66,7%: полный ответ достигнут у трех пациентов (25,0%), частичный – у пяти (41,7%). Четыре пациента (33,3%) живы без признаков прогрессирования на дату анализа с длительностью наблюдения 109–126 мес. Статистически значимыми прогностическими факторами ОВ явились: достижение полного ответа, нормальный уровень лактатдегидрогеназы, функциональный статус ECOG 0–1 и число пораженных органов 1–2 (критерий лог-ранк, $p < 0,05$ для каждого).

Ключевые слова: меланома кожи, ниволумаб, анти-PD-1, ингибиторы контрольных точек иммунного ответа, лекарственная терапия метастатической меланомы



Введение

Меланома кожи остается одной из наиболее агрессивных злокачественных опухолей: до недавнего времени медиана общей выживаемости (ОВ) при диссеминированном процессе не превышала 6–9 месяцев, а 5-летняя выживаемость составляла менее 10%. Применение химиотерапии (дакарбазин, паклитаксел/карбоплатин) и иммунотерапии (интерферон альфа) принципиально не влияло на продолжительность жизни пациентов с IV стадией заболевания. Ситуацию кардинально изменило внедрение в реальную клиническую практику таргетных препаратов (ингибиторов BRAF/MEK) и в особенности нового класса препаратов – ингибиторов контрольных точек (ИКТ) иммунного ответа, блокирующих молекулярные механизмы ускользания опухоли от иммунного надзора [1]. Ниволумаб – полностью человеческое моноклональное антитело класса IgG4, блокирующее рецептор программируемой клеточной гибели 1 (PD-1) и восстанавливающее противоопухолевую активность Т-лимфоцитов, – стал одним из стандартов лечения диссеминированной меланомы кожи. В рандомизированных исследованиях III фазы CheckMate 066 (ниволумаб vs дакарбазин при меланоме BRAF дикого типа) и CheckMate 067 (ниволумаб ± ипилимумаб vs ипилимумаб) зафиксированы беспрецедентные показатели выживаемости: 5-летняя ОВ в CheckMate 066 составила 39% при терапии ниволумабом против 17% при терапии дакарбазином; в CheckMate 067 – 44% при монотерапии ниволумабом, 26% при монотерапии ипилимумабом и 52% при комбинации. Финальные 10-летние данные исследования CheckMate 067 подтвердили сохранение «хвоста» кривой выживаемости: 10-летняя ОВ составила 43% при терапии комбинацией ниволумаб + ипилимумаб и 37% для монотерапии ниволумабом [2].

По данным ГКОД, в 2019–2025 гг. в учреждении проведен 19 181 цикл терапии ИКТ 2247 пациентам с различными злокачественными новообразованиями. Меланома кожи (МКБ-10: C43) заняла второе место по числу выполненных циклов ИКТ (4145 циклов; 21,6% от общего объема) и третье место по числу пациентов (378 пациентов; 16,8%) (рис. 1). Эти данные подчеркивают актуальность системного анализа долгосрочных исходов у пациентов с меланомой, получавших иммунотерапию, в том числе ниволумабом. Вместе с тем подавляющее большинство доказательных данных о долгосрочной эффективности анти-PD-1-терапии получено при ее применении в первой линии в условиях рандомизированных исследований. Сведения об исходах десятилетней выживаемости у пациентов, получавших иммунотерапию во второй и последующих линиях, в реальной клинической практике остаются ограниченными. Первичные результаты наблюдения за настоящей когортой были опубликованы ранее [3]; в 2018 г. медианы выживаемости без прогрессирования (ВБП) и ОВ



Рис. 1. Нозологические группы пациентов, получивших ингибиторы контрольных точек в 2019–2025 гг. в ГКОД; пациенты

не были достигнуты, живы были 10 (83,3%) из 12 пациентов. Настоящая работа представляет обновленные данные с более чем 10-летним периодом наблюдения – одним из наиболее длительных в отечественной литературе для данной категории больных.

Цель работы

Оценить долгосрочные показатели эффективности (общую выживаемость, выживаемость без прогрессирования, частоту объективного ответа (ЧОО)) ниволумаба во второй и последующих линиях у пациентов с диссеминированной меланомой кожи и выявить клинические предикторы благоприятного исхода.

Материал и методы

Ретроспективное одноцентровое наблюдательное исследование (серия клинических случаев) проводилось в Санкт-Петербургском ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер». Исходные результаты опубликованы в 2018 г. [3]; дата настоящего обновленного анализа – март 2026 г.

Критерии включения

- гистологически верифицированная диссеминированная меланома кожи (IV стадия по AJCC);
- получение ≥ одной предшествующей линии системной противоопухолевой терапии;
- применение ниволумаба ≥ одного введения;
- наличие медицинской документации, достаточной для ретроспективного анализа.

Критерии исключения

- сочетанное применение ниволумаба с другими иммуноонкологическими агентами в рамках настоящей линии терапии, кроме ранее предлеченных ипилимумабом пациентов (лечение препаратом ниволумаб в 2015 г. согласно существовавшим стандартам лечения пациентов с меланомой кожи, одобренным к применению на территории России, было возможным для пациентов в рамках програм-



Таблица 1. Исходные характеристики пациентов (n = 12)

Характеристика	n (%)
Пол: женщины/мужчины	8 (66,7%)/4 (33,3%)
Медиана возраста, лет (диапазон)	59,5 (40–84)
Первичная стадия: IB/II/IIIB/не определена	1/8/2/1
Функциональный статус ECOG: 0–1/2	10 (83,3%)/2 (16,7%)
BRAF-статус: негативный/позитивный/не определен	6/4/2
Уровень ЛДГ: норма/повышен	10 (83,3%)/2 (16,7%)
Число пораженных органов: 1–2/3–4	8 (66,7%)/4 (33,3%)
Линия ниволумаба: вторая/третья и последующие	5 (41,7%)/7 (58,3%)
Ипилимумаб в анамнезе	9 (75,0%)
Медиана числа линий до ниволумаба (диапазон)	1 (0–4)
Медиана НЛИ (диапазон)	2,56 (1,00–5,12)
Медиана ТЛИ (диапазон)	126,5 (78,4–638,2)

Примечание. ЛДГ – лактатдегидрогеназа; НЛИ – нейтрофильно-лимфоцитарный индекс; ТЛИ – тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс.

Таблица 2. Результаты терапии ниволумабом (n = 12)

Показатель	n	%
Полный ответ (ПО)	3	25,0
Частичный ответ (ЧО)	5	41,7
Стабилизация заболевания (СЗ)	3	25,0
Прогрессирование заболевания (ПЗ)	1	8,3
ЧОО (ПО + ЧО)	8	66,7
Контроль над заболеванием (ЧОО + СЗ)	11	91,7
мВБП, мес. (95% ДИ)	57,0 (31,9–87,8)	–
мОВ, мес. (95% ДИ)	71,0 (38,0–96,3)	–

Примечание. мВБП – медиана выживаемости без прогрессирования; мОВ – медиана общей выживаемости.

- мы расширенного доступа после прогрессирования на фоне анти-CTLA-4 ипилимумаба);
- отсутствие данных об исходах наблюдения.

Лечение

Ниволумаб вводился внутривенно в дозе 3 мг/кг каждые две недели (пациенты, включенные в наблюдение 2015–2017 гг.) или 240 мг каждые 2 недели либо 480 мг каждые 4 недели (в соответствии с актуализированными инструкциями по применению). Терапия продолжалась до прогрессирования заболевания, развития неприемлемой токсичности или достижения максимального ответа по решению лечащего онколога.

Оценка ответа

Эффект терапии оценивался по критериям RECIST версии 1.1 (актуальной для 2015–2017 гг.) [4] на основании данных компьютерной томографии органов грудной и брюшной полости, малого таза и/или магнитно-резонансной томографии.

Оценка эффекта выполнялась каждые 12 недель или по клиническим показаниям. Применялись следующие категории ответа: полный ответ (ПО), частичный ответ (ЧО), стабилизация заболевания (СЗ), прогрессирование заболевания (ПЗ).

Статистический анализ

Кривые выживаемости построены методом Каплана – Майера. Сравнение подгрупп выполнено с помощью двустороннего критерия лог-ранк. Пороговое значение уровня статистической значимости – $p < 0,05$. Представлены медиана и 95% доверительный интервал (ДИ). Статистические расчеты выполнены в Jатовi версии 2.6.45.0. Многофакторный регрессионный анализ не проводился ввиду ограниченного числа наблюдений.

Характеристика пациентов

В исследование включены 12 пациентов: восемь женщин (66,7%) и четыре мужчины (33,3%) (табл. 1). Медиана возраста на момент начала терапии ниволумабом составила 59,5 года (95% ДИ 49,0–67,7; диапазон 40–84 года). При первичной постановке диагноза стадия процесса была расценена как IB у одного пациента (8,3%), II – у восьми (66,7%), IIIB – у двух (16,7%); у одного пациента (8,3%) первичная стадия не была документирована. Первичная локализация опухоли: кожа шеи – у трех пациентов (25,0%), кожа спины – у трех (25,0%), кожа голени – у трех (25,0%), подколенная область, торс и верхняя конечность – по одному пациенту (по 8,3%).

Функциональный статус ECOG на момент начала терапии ниволумабом: 0 – у одного (8,3%), 1 – у девяти (75,0%), 2 – у двух (16,7%) пациентов. Мутация BRAF исследована у 10 из 12 пациентов: отрицательный результат у шести (60,0% обследованных), положительный – у четырех (40,0% обследованных); у двух пациентов статус BRAF не был определен.

К моменту назначения ниволумаба в рамках предшествующей терапии диссеминированного процесса пациенты получили от одной до четырех линий лечения цитостатиками и/или таргетными препаратами (дакарбазином, паклитакселом + карбоплатином, комбинациями iBRAF и iMEK). Также была допустима предлеченность анти-CTLA (ипилимумабом): пять пациентов получили одну линию лечения, четыре пациента – две линии, один пациент – три линии, два пациента получили четыре линии. Следует отметить, что девять пациентов из 12 (75,0%) в рамках предшествующего лечения получали ипилимумаб в монорежиме. Время от момента регистрации IV стадии заболевания до начала терапии ниволумабом варьировалось от 4 до 31 мес. Медиана времени до начала анти-PD-1-терапии составила 14,50 мес. (5,69–23,00). Исходный уровень лактатдегидрогеназы находился в пределах референсных значений у десяти пациентов (83,3%); был повышен в два раза



от верхней границы нормы (ВГН) у одного (8,3%) и более чем в два раза от ВГН – у одного (8,3%). Медиана нейтрофильно-лимфоцитарного индекса (НЛИ) составила 2,56 (95% ДИ 1,87–3,6; диапазон 1,00–5,12). Медиана тромбоцитарно-лимфоцитарного индекса (ТЛИ) – 126,5 (95% ДИ 87,4–258,0; диапазон 78,4–638,2). Число органов-мишеней: один орган – три пациента (25,0%), два органа – пять (41,7%), три органа – три (25,0%), четыре органа – один (8,3%).

Результаты

Эффективность терапии

Полный ответ (ПО) достигнут у трех пациентов (25,0%), частичный ответ (ЧО) – у пяти (41,7%) (табл. 2). Объективный ответ (ПО + ЧО) зафиксирован у восьми из 12 пациентов (66,7%). Стабилизация заболевания (СЗ) наблюдалась у трех пациентов (25,0%), первичное прогрессирование (ПЗ) – у одного (8,3%). Частота контроля над заболеванием (ЧОО + СЗ) составила 91,7% (11/12). Медиана времени до первого объективного ответа составила 2 мес. (диапазон 2–10 мес.), медиана времени до наилучшего ответа – 6 мес. (4–10 мес.). Из восьми пациентов, достигших объективного ответа, четыре (50,0%) продолжают ответ на дату анализа с длительностью наблюдения 109–110 мес. (~9 лет). Все три пациента с полным ответом живы без прогрессирования; медиана длительности их ответа не достигнута при наблюдении 109–110 мес.

Выживаемость без прогрессирования

Медиана ВБП составила 57,0 мес. (95% ДИ 31,9–87,8) (рис. 2). Четыре пациента не имели прогрессирования на протяжении всего периода наблюдения (109–110 мес.). Фактором, оказавшим статистически значимое влияние на ВБП, явился нормальный уровень ЛДГ: медиана ВБП при нормальном ЛДГ – 76 мес. против 14 мес. при повышенном (критерий лог-ранк, $p = 0,013$).

Общая выживаемость

Медиана ОВ составила 71,0 мес. (95% ДИ 38,0–96,3 мес.) (рис. 3). На дату анализа живы пять из 12 пациентов (41,7%); четыре из них – без признаков прогрессирования, один – с прогрессированием при наибольшей зафиксированной ОВ 126 мес. (10,5 года). Одногодичная ОВ составила 83,3%, 5-летняя – 58,3%. В первичном анализе (май 2018 г.) медианы ВБП и ОВ не достигнуты: живы были десять (83,3%) из 12 пациентов, среднее время ВБП составляло $25,75 \pm 3,13$ мес. Обновленные данные демонстрируют, что у ряда пациентов иммунологический ответ сохранялся свыше 9 лет.

Прогностические факторы

Проведен однофакторный анализ ОВ и ВБП по основным клинико-лабораторным характеристикам с применением критерия лог-ранк (табл. 3).

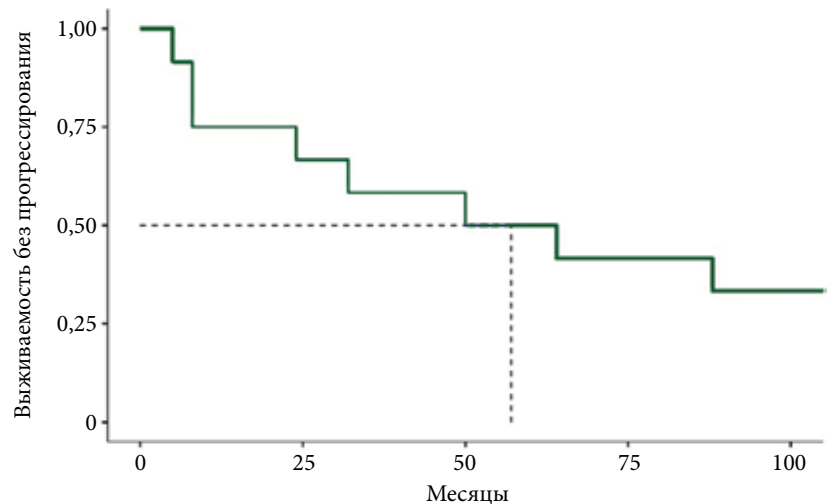


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования, месяцы (n = 12)

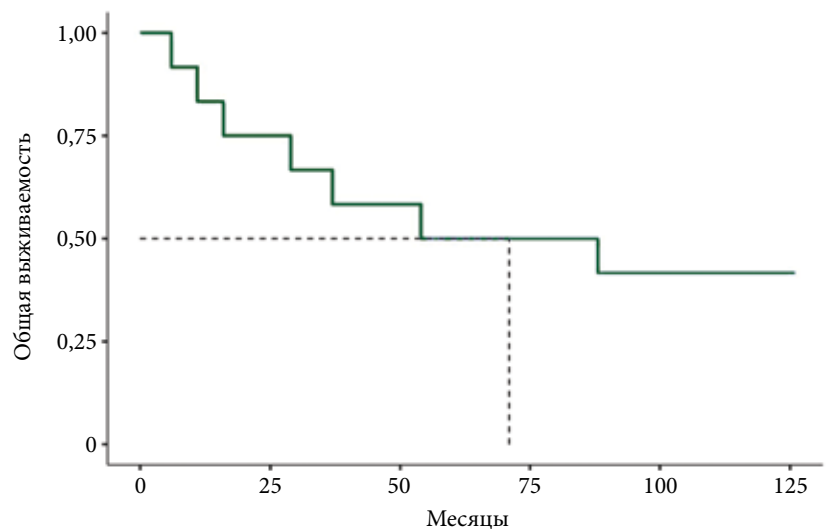


Рис. 3. Общая выживаемость, месяцы (n = 12)

Наиболее значимым фактором прогноза, оказывающим влияние на ОВ, явилось достижение полного ответа ($p = 0,011$): медиана ОВ у пациентов с ПО не достигнута при наблюдении более 109 мес., в то время как у остальных составила 35 мес. Нормальный уровень ЛДГ и функциональный статус ECOG 0–1 были взаимосвязаны в данной выборке и ассоциированы с медианой ОВ 98 мес. против 20 мес. ($p = 0,017$ для обоих показателей). Поражение ≤ 2 органов-мишеней ассоциировано с медианой ОВ 110 мес. против 24 мес. при поражении 3–4 органов ($p = 0,028$). Возраст моложе 60 лет не достиг порога значимости, однако продемонстрировал выраженную тенденцию (110 против 25 мес.; $p = 0,051$). НЛИ и ТЛИ статистически значимых различий не показали ($p = 0,347$ и $p = 0,390$ соответственно), однако выявленная клиническая тенденция (медиана ОВ 99 против 35 мес.) заслуживает изучения в более крупных когортах.



Таблица 3. Анализ общей выживаемости в подгруппах (критерий лог-ранк, n = 12)

Фактор	ОВ	ВБП	P
Достижение ПО	ПО (n = 3): 110	Нет ПО (n = 9): 35	0,011
Уровень ЛДГ	Норма (n = 10): 98	Повышен (n = 2): 20	0,017
Функциональный статус	ECOG 0–1 (n = 10): 98	ECOG 2 (n = 2): 20	0,017
Число пораженных органов	1–2 (n = 8): 110	3–4 (n = 4): 24	0,028
Возраст	< 60 лет (n = 6): 110	≥ 60 лет (n = 6): 25	0,051
НЛИ	≤ медианы 2,56 (n = 6): 99	> медианы (n = 6): 35	0,347
ТЛИ	≤ медианы 126,5 (n = 6): 99	> медианы (n = 6): 35	0,390

Примечание. ОВ – общая выживаемость; ВБП – выживаемость без прогрессирования; ПО – полный ответ; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; НЛИ – нейтрофильно-лимфоцитарный индекс; ТЛИ – тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс.

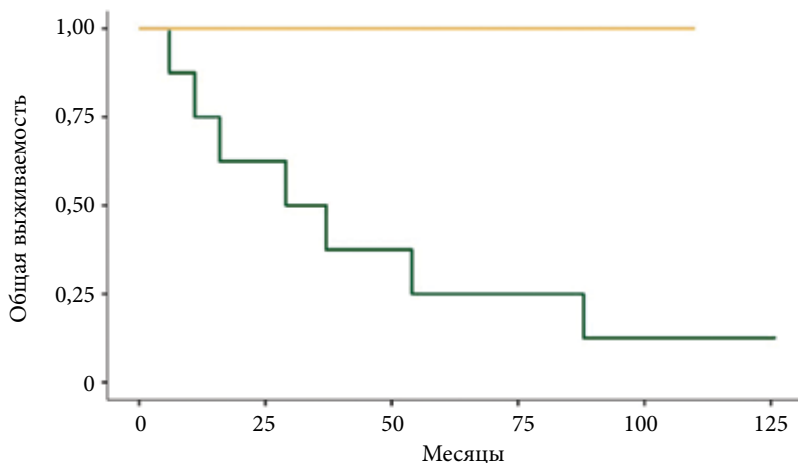


Рис. 4. ОВ в зависимости от глубины достигнутого ответа на терапию. Желтая кривая – достигнут полный ответ по RECIST 1.1. Зеленая кривая – не достигнут полный ответ по RECIST 1.1

Обсуждение

Представленная серия клинических наблюдений характеризуется рядом принципиально важных особенностей. Во-первых, это одно из наиболее длительных по сроку наблюдения ретроспективных исследований в отечественной практике для пациентов с меланомой на анти-PD-1-терапии во второй и последующих линиях: максимальный период наблюдения составил 126 мес. (10,5 года). Во-вторых, полученные показатели ОВ (медиана 71 мес., 5-летняя ОВ ~58%) соответствуют данным регистрационных исследований для первой линии и в ряде параметров превосходят их, что требует осторожной интерпретации с учетом особенностей выборки.

Феномен «хвоста» кривой выживаемости

Принципиальной клинической ценностью иммунотерапии ингибиторами контрольных точек

является формирование у части пациентов долгосрочного иммунологического ответа, сохраняющегося после отмены лечения – так называемый феномен «хвоста» кривой выживаемости по методу Каплана – Майера. В настоящей серии этот феномен наглядно подтверждается: все три пациента с полным ответом живы без прогрессирования на протяжении более 9 лет (рис. 4). Данное наблюдение согласуется с концепцией «функционального излечения» при достижении ПО на фоне анти-PD-1-терапии, описанной в литературе.

Клиническая значимость прогностических факторов. Выявленные в настоящей работе предикторы благоприятного ответа (нормальный уровень ЛДГ, ECOG 0–1, число пораженных органов ≤ 2, достижение ПО) полностью согласуются с прогностическими шкалами, принятыми в международных руководствах (ESMO, NCCN). Это свидетельствует о воспроизводимости биологических детерминант ответа на иммунотерапию вне зависимости от линии лечения и подтверждает их прогностическую ценность даже в малых когортах.

Сравнение с литературными данными

В исследованиях реальной клинической практики (real-world evidence) применение анти-PD-1-терапии во второй линии при меланоме ассоциировалось с 5-летней ОВ порядка 25–40% [5], что ниже показателей настоящей серии. Это несоответствие объяснимо: в настоящую когорту включены пациенты с преимущественно благоприятным профилем прогностических факторов (83,3% – нормальный уровень ЛДГ, 83,3% – ECOG 0–1), что вносит значительный вклад в наблюдаемые показатели выживаемости.

Ограничения исследования

Настоящее исследование имеет ряд принципиальных ограничений, которые необходимо принимать во внимание при интерпретации результатов:

- малый размер выборки (n = 12) исключает проведение многофакторного регрессионного анализа и значительно снижает статистическую мощность для выявления слабых ассоциаций;
- ретроспективный дизайн не позволяет контролировать все потенциально значимые переменные и создает риск информационных смещений;
- неоднородность предшествующей терапии (от нуля до четырех линий, различные режимы) затрудняет интерпретацию результатов в контексте стандартизированных популяций;
- отсутствие контрольной группы исключает причинно-следственные заключения;
- лечение ипелимумабом в анамнезе у 75% пациентов.

Настоящая работа носит описательный характер и не претендует на установление причинно-следст-



венных связей. Данные статистические результаты следует рассматривать как исследовательские, а не подтверждающие.

Заключение

Ниволумаб, применяемый во второй и последующих линиях системной терапии у пациентов с диссеминированной меланомой кожи, может обеспечивать длительный клинический эффект у части больных: медиана ОВ в нашем наблюдении серии случаев составила 71 мес., 5-летняя ОВ – 58,3%, максимальная зафиксированная ОВ – свыше 10 лет. Меланома формирует одну из наиболее значимых когорт пациентов на терапии ИКТ в ГКОД (21,6%

всех циклов), что подчеркивает практическую важность анализа ее долгосрочных исходов.

Полный ответ, достигнутый у 25% пациентов, был ассоциирован с беспрецедентной длительностью ремиссии: все три пациента с ПО живы без прогрессирования более 9 лет. Нормальный уровень ЛДГ, функциональный статус ECOG 0–1 и число пораженных органов ≤ 2 являются статистически значимыми ($p < 0,05$) предикторами благоприятного исхода и потенциально могут использоваться для стратификации пациентов при принятии клинических решений. ☺

*Конфликт интересов не заявлен.
Финансирование не осуществлялось.*

Литература

1. Ugurel S., Röhmel J., Ascierto P.A., et al. Survival of patients with advanced metastatic melanoma: the impact of novel therapies. *Eur. J. Cancer.* 2016; 53: 125–134.
2. Wolchok J.D., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., et al. Final, 10-year outcomes with nivolumab plus ipilimumab in advanced melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2025; 392 (1): 11–24.
3. Жукова Н.В., Орлова Р.В., Антимоник Н.Ю. и др. Опыт лечения anti-PD-1: от мировых стандартов к реальной клинической практике (клиническое наблюдение). *Фарматека.* 2018; 7: 40–44.
4. Schwartz L.H., Litière S., de Vries E., et al. RECIST 1.1-Update and clarification: from the RECIST committee. *Eur. J. Cancer.* 2016; 62: 132–137.
5. van Not O.J., van den Eertwegh A.J.M., Jalving H., et al. Long-term survival in patients with advanced melanoma. *JAMA Netw. Open.* 2024; 7 (8): e2426641.

Ten-Year Follow-Up of Patients with Disseminated Melanoma of the Skin on the Background of Anti-PD-1 Therapy in the Second and Subsequent Lines

N.V. Zhukova, PhD¹, S.I. Kutukova, PhD^{1,2}, N.Yu. Antimonik¹, N.P. Belyak, PhD^{1,3}, M.Yu. Krotov¹, R.V. Orlova, PhD^{1,3}

¹ City Clinical Oncological Dispensary, Saint Petersburg

² Pavlov University, Saint Petersburg

³ Saint Petersburg State University

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

In the clinical practice of the St. Petersburg City Clinical Oncology Dispensary (GCD), skin melanoma ranks second in terms of the number of treatment cycles with checkpoint inhibitors of the immune response among all nosologies (4,145 out of 19,181 cycles conducted in the GCD in 2019–2025; 21.6%) and third in terms of the number of patients (378 out of 2,247; 16.8%). The results of a retrospective long-term follow-up (case series) of 12 patients with disseminated skin melanoma who received anti-PD-1 (nivolumab) therapy in the second and subsequent lines of therapy are presented. The median follow-up was 71 months (5.9 years), the longest follow-up period was 126 months (10.5 years). The median progression-free survival was 57.0 months (95% confidence interval (CI) 31.9–87.8), the median overall survival was 71.0 months (95% CI 38.0–96.3). The frequency of objective responses was 66.7%: a complete response was achieved in three patients (25.0%), and a partial response was achieved in five (41.7%). Four patients (33.3%) were alive without signs of progression at the date of analysis with a follow-up duration of 109–126 months. Statistically significant prognostic factors were: achieving a complete response, normal lactate dehydrogenase levels, ECOG functional status 0–1, and the number of affected organs 1–2 (log-rank criterion, $p < 0.05$ for each).

Keywords: skin melanoma, nivolumab, anti-PD-1, immune response checkpoint inhibitors, drug therapy for metastatic melanoma