



Национальный
медицинский
исследовательский
центр онкологии
им. Н.Н. Петрова

Санкт-Петербургский
государственный
педиатрический
медицинский
университет

Современная иммуноterapia меланомы кожи

А.В. Новик

Адрес для переписки: Алексей Викторович Новик, anovik@list.ru

В последние годы иммуноterapia меланомы кожи претерпела существенные изменения. Именно иммуноterapia сегодня составляет основу системного подхода к лечению меланомы. Основными препаратами признаны интерферон альфа в адъювантном режиме и ингибиторы PD1 (ниволумаб и пембролизумаб) при метастатическом процессе. Ипилимумаб наиболее эффективен после ранее проведенной иммунотерапии. Применение интерлейкина 2, несмотря на его доказанную эффективность, ограничено высокой токсичностью. Лечение этим препаратом проводится исключительно в специализированных центрах. Другие цитокины при метастатическом процессе менее эффективны, кроме интерферона альфа. Их использование вне рамок клинических исследований нецелесообразно. В статье проанализированы современные методы иммунотерапии меланомы, а также эффективность зарегистрированных методик лечения.

Ключевые слова: меланома кожи, иммуноterapia, ингибиторы PD1, интерлейкин 2

Введение

Меланома всегда считалась иммуногенной опухолью. Подтверждение тому – результаты клинических наблюдений (например, случаи самопроизвольного регресса или длительные эффекты от применения различных иммунотерапевтических средств), а также экспериментальные данные о значительной

мутационной нагрузке в опухоли [1] и экспрессии множества иммуногенных антигенов, в частности из группы раково-тестикулярных [2]. С 2011 г. начался новый этап в развитии иммунотерапии меланомы благодаря внедрению в клиническую практику нового класса препаратов – ингибиторов CTLA4. Они впервые за несколько десятилетий

не только продемонстрировали способность увеличивать продолжительность жизни пациентов, но и обозначили вопрос о возможности излечения части больных даже на четвертой стадии заболевания, подтвердив тем самым высокий потенциал иммунотерапевтических подходов. Появление новых препаратов и расширение знаний об иммунной системе заставили по-иному взглянуть на классификацию методов иммунотерапии.

Процесс иммунного ответа на опухолевые антигены включает несколько стадий и начинается с распознавания и презентации антигена. Далее происходит активация адаптивного и врожденного иммунного ответа посредством выброса цитокинов и формирования иммунологического синапса между клетками иммунной системы. Активированные клетки мигрируют в ткани и элиминируют чужеродный или мутированный антиген с помощью клеточных механизмов (через формирование иммунологического синапса между клеткой-мишенью и иммунокомпетентной клеткой) в сочетании с гуморальными



ми механизмами (продукция противоопухолевых антител) с последующим разрушением клетки-мишени за счет антителозависимой или комплементзависимой цитотоксичности. В настоящее время существует несколько способов воздействия на любой этап данного процесса, но все они приводят к активации иммунной системы в целом. В связи с этим нами предложена классификация методов иммунотерапии, основанная на первичном объекте воздействия метода [3].

В современной иммунотерапии меланомы кожи можно выделить следующие подходы (курсивом выделены препараты или технологии, зарегистрированные на территории РФ у больных с меланомой кожи).

1. Методы усиления презентации антигена.

2. Методы модуляции активности иммунологического синапса (МИС):

а) *ингибиторы тормозных сигналов (immune checkpoint inhibitors):*

- ✓ ингибиторы CTLA4;
- ✓ ингибиторы PD1;
- ✓ ингибиторы PD-L1;

б) стимуляторы активирующих сигналов.

3. Методы воздействия на кинетику иммунных процессов.

4. Адоптивная терапия:

- а) клеточная;
- б) гуморальная.

5. Методы устранения иммуносупрессирующих факторов.

6. Методы воздействия на опухоль с последующей активацией/индукцией иммунного ответа.

К первой группе методов могут быть отнесены различные вакцины. Данные методы изучаются давно, однако их разработка продолжается. В рутинной практике подобные технологии широко не применяются, несмотря на регистрацию в России некоторых из них.

МИС представляют наиболее интересную группу, поскольку именно ингибиторы тормозных сигналов (immune checkpoint

inhibitors) вывели иммунотерапию на новый уровень. В мировую клиническую практику с разными показаниями внедрены уже шесть препаратов названной группы. Вместе с тем успех первых препаратов замедлил изучение последующих представителей данного класса при меланоме, поскольку задал очень высокую планку клинической эффективности. Лишь три из них зарегистрированы в России: ипилимумаб, ниволумаб и пембролизумаб. Клинические исследования представителей второй подгруппы данной группы – стимуляторов активирующих сигналов только начинаются.

Методы воздействия на кинетику иммунных процессов представлены прежде всего цитокинами. Это наиболее изученный и широко применяемый класс иммунотерапевтических средств при меланоме. В России зарегистрированы различные препараты интерферона (ИФН) альфа. Зарегистрированы рекомбинантный фактор некроза опухоли (ФНО) тимозин и ИФН-гамма, но только как иммуномодуляторы в комплексном лечении меланомы.

Адоптивная клеточная терапия представляет собой совокупность методов, объединенных одной идеей – искусственного создания или выделения и экспансии клона или клонов цитотоксических Т-лимфоцитов или НК-клеток для обеспечения противоопухолевого иммунного ответа, нередко при условии полного временного подавления иммунной системы пациента. Эта группа методов характеризуется высокой сложностью исполнения и требует больших усилий, как технологических, так и клинических. Вследствие этого, а также в силу высокой вариативности технологий между отдельными центрами названные методы мало изучены и остаются методами мало изучены и остаются экспериментальными подходами.

Устранение иммуносупрессирующих факторов является важ-

ной задачей в процессе лечения больного с меланомой в целом и при использовании различных методов иммунотерапии в частности. Методики эфферентной терапии, разработанные для этих целей, оказались умеренно эффективными, хотя и позволили достичь определенных клинических эффектов при диссеминированном процессе [4]. Воздействие на VEGF, не только участвующий в процессе ангиогенеза, но и выполняющий иммуносупрессивные функции, также не показало достаточной активности при меланоме [5].

К последней группе методов можно отнести множество способов физического воздействия на опухолевые очаги с последующей индукцией обскопального эффекта, который проявляется регрессом очагов вне зоны воздействия. Это методы фотодинамической терапии, электрохимиотерапии и др. Отдельно следует выделить такое направление иммунотерапевтических подходов, как виротерапия, при которой индукция противоопухолевого иммунного ответа играет ключевую роль в достижении эффекта от лечения. На данный момент в США и Европе зарегистрирован только один препарат данной группы – талимоген лагерпаревек, продемонстрировавший эффективность у больных диссеминированной меланомой кожи [6]. К сожалению, в России он до сих пор не зарегистрирован.

Оценить все методы современной иммунотерапии меланомы в рамках одной статьи не представляется возможным, поэтому остановимся на наиболее изученных и зарегистрированных.

Ингибиторы PD1

На территории РФ зарегистрированы два препарата данного класса: ниволумаб и пембролизумаб. Ниволумаб применяется каждые две недели в дозах 3 мг/кг внутривенно либо 240 мг [7], пембролизумаб – каждые три недели в дозах 2 мг/кг внутривенно либо

ОНКОЛОГИЯ



Основные показатели эффективности МИС у больных меланомой кожи

Показатель	Ипилимумаб [9–11]	Ниволумаб [12–15]	Пембролизумаб [16, 17]
Объективный ответ, % 95%-ный доверительный интервал (ДИ)	12 ¹ 9–16	43,7 38,1–49,3	46 19–32
Клиническая эффективность, % 95% ДИ	28,5 21,1–36,8	54,4 48,9–59,9	54,4 47–61
Медиана выживаемости без прогрессирования, мес.	2,8	6,9	3,7
Трехлетняя выживаемость без прогрессирования, % 95% ДИ	6,45 ¹ 1,74–13,85	–	–
Медиана общей выживаемости	11,5 ¹	15,74	13,4
Трехлетняя общая выживаемость, % 95% ДИ	23,2 ¹ 18,9–27,7	–	–
Медиана длительности ответа, мес.	15,9	24	
Сравнительная эффективность Относительный риск смерти ²	0,72 ^{ХТ}	0,42 ^{ХТ} 0,63 ^{ИР}	0,74 ^{ХТ} 0,69 ^{ИР}

¹ Для группы 3 мг/кг.

² $p < 0,05$ для всех показателей.

^{ХТ} – относительный риск по сравнению с химиотерапией, ^{ИР} – относительный риск по сравнению с ипилимумабом.

200 мг [8]. В сходных клинических исследованиях эффективность препаратов в первой линии терапии сравнивали с таковой химиотерапии и ипилимумаба (таблица) [9–17].

Как видно из таблицы, клиническая эффективность ниволумаба и пембролизумаба отмечалась более чем в половине случаев и существенно превосходила эффективность ипилимумаба. Так, частота объективных ответов на фоне применения ниволумаба в 3,4 раза превышала таковую при использовании ипилимумаба [12]. Сказанное распространяется и на показатели выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости. Кроме того, во всех исследованиях профиль безопасности ниволумаба и пембролизумаба превышал таковой ипилимумаба. Именно эти препараты сегодня считаются стандартами первой линии терапии у больных диссеминированной меланомой, особенно в отсутствие мутации в гене BRAF.

Применение препаратов во второй линии терапии может оказаться не таким эффективным. Например, в исследовании

J.S. Weber и соавт. [18] эффективность ниволумаба, назначенного после ипилимумаба, хотя и превосходила эффективность химиотерапии, была ниже, чем в первой линии (объективный ответ – 38%). Применение ипилимумаба перед ингибиторами PD1 снижало эффективность последнего в прогностической модели, предложенной A. Nosrati и соавт. [19].

Общепризнанных предиктивных факторов применения анти-PD1-препаратов не существует. Высокая опухолевая нагрузка и высокий уровень лактатдегидрогеназы не могут считаться таковыми, поскольку служат универсальными факторами неудовлетворительного прогноза и не позволяют выбрать режим лечения на основании их комбинации. Экспрессия PD1 в опухоли связана с уровнем эффективности данного вида терапии, но не с наличием подобного эффекта [20]. Кроме того, существенные различия в методике определения экспрессии PD1 затрудняют применение маркера для принятия решения о назначении терапии.

Ингибиторы CTLA4

Из двух известных ингибиторов CTLA4 только ипилимумаб зарегистрирован в России для лечения меланомы кожи в дозе 3 мг/кг один раз в три недели в количестве четырех введений (с возможностью повторного применения в случае эффективности терапии). Казалось бы, более эффективные препараты со схожим механизмом действия и меньшей токсичностью должны вытеснить данное лекарственное средство из клинической практики. Однако ипилимумаб удерживает позиции в качестве иммунотерапевтического средства второй линии и препарата комбинированной терапии. Ипилимумаб – один из немногих препаратов, на фоне применения которого удается добиться выраженного длительного эффекта после четырех введений (12 недель лечения). Повторное применение такой терапии у больных, ранее ответивших на лечение, эффективнее, чем первое. В итальянском исследовании у 55% пациентов при повторном применении ипилимумаба был достигнут контроль над заболеванием, медиана общей выживаемости составила 21 месяц [21]. Результаты почти в два раза превосходят исходные показатели. Безусловно, это может быть обусловлено отбором больных, в основном отвечающих на иммунотерапию, и отсевом пациентов с быстро прогрессирующими опухолями. Однако накопительный эффект от иммунотерапии с каждой последующей линией также должен приниматься во внимание. Наш опыт в программе расширенного доступа свидетельствует об увеличении эффективности лечения с каждой предшествующей линией иммунотерапии [22], особенно когда линия представлена вакциной на основе дендритных клеток.

В многофакторном анализе линия иммунотерапии служила независимым прогностическим фактором. Аналогичные резуль-



таты получены в израильском исследовании [23].

Таким образом, ипилимумаб остается важным средством второй линии иммунотерапии и активно используется в комбинированном лечении при диссеминированном процессе.

Другой важной нишей применения ипилимумаба является адьювантная терапия. Исследование EORTC 18071 показало снижение относительного риска смерти на 18% и относительного риска прогрессирования на 14% [24]. Это было достигнуто за счет использования высоких доз препарата, повлекших за собой значительное число летальных осложнений. Фактически на десять предотвращенных смертей от меланомы приходилась одна смерть непосредственно от лечения.

В исследовании E1609, первые результаты которого были опубликованы недавно, сравнивали эффективность разных доз ипилимумаба и адьювантной терапии ИФН [25]. Показано отсутствие преимуществ при назначении ипилимумаба в высоких дозах перед стандартными дозами при более высокой токсичности первых. Так, количество летальных осложнений при высоких дозах увеличилось в четыре раза, а число осложнений 3–4-й степени – в 1,5–2 раза. Отсутствие результатов сравнения терапии ипилимумаба и ИФН не позволяет однозначно говорить о его преимуществах в адьювантном режиме.

Цитокины

Адьювантная терапия ИФН является наиболее частым и наиболее спорным показанием для применения у больных меланомой. Исследования, проводимые свыше 30 лет, не смогли (и, вероятно, не смогут) решить вопрос о наличии или отсутствии эффекта от применения цитокина в адьювантном режиме. Результаты одного из соответствующих крупнейших метаанализов [26] свидетельствуют об умеренном

эффекте от применения адьювантной терапии ИФН: снижение риска прогрессирования на 17% (сопоставимо с ранее приведенными результатами для ипилимумаба), риска смерти – на 9%. Оптимальный режим так и не был найден ни в рандомизированных клинических исследованиях, ни при метаанализах. Интересно, что в цитируемом анализе именно режим низких доз (3 млн МЕ три раза в неделю в течение года) сохранял статистически значимое снижение риска смерти. Высокодозный режим (20 млн МЕ/м² в 1–5-й дни еженедельно в течение четырех недель, далее 10 млн МЕ/м² три раза в неделю в течение 11 месяцев) не дал таких результатов. Вместе с тем лишь он продемонстрировал несомненный эффект в ряде рандомизированных клинических исследований. Предположение о дозозависимом характере эффективности ИФН позволяет рекомендовать оба режима с большим или меньшим приоритетом для практического применения в зависимости от величины риска прогрессирования [27].

Применение ИФН при диссеминированной меланоме хотя и имеет долгую историю, но все-таки изучено менее подробно. Рандомизированных исследований, посвященных сравнению эффективности монотерапии ИФН и химиотерапии, не проводилось. В исследованиях II фазы активность препарата при меланоме составляла 6–27% (в среднем 12,6% для ИФН-альфа-2а и 16,3% для ИФН-альфа-2б). Одновременное применение ИФН и химиотерапии способствовало значительному росту частоты объективных ответов за счет повышения токсичности лечения, но не приводило к увеличению общей выживаемости [28].

Таким образом, применение ИФН обосновано при адьювантной терапии. При метастатическом процессе ИФН можно использовать лишь в отсутствие альтернативных методов

лечения. Причем комбинация с химиотерапией при необходимости достижения более высокого непосредственного эффекта в опытных центрах может быть оправданна.

Еще три цитокина зарегистрированы в России в качестве иммуномодуляторов в комплексном лечении диссеминированной меланомы: ФНО-тимозин альфа-1 рекомбинантный, ИФН-гамма человеческого рекомбинантный и интерлейкин 2. В системной терапии первые два препарата не продемонстрировали выдающихся результатов у больных меланомой. Так, по данным разных исследований, эффективность ИФН-гамма составляет от 0 до 13% [29]. При этом низкие дозы не менее эффективны, чем высокие, и могут вызывать длительный ответ у ряда пациентов. Добавление ИФН-гамма к химиотерапии способно увеличивать эффективность последней [30]. Полномасштабных исследований не проводилось. ФНО-тимозин альфа-1 рекомбинантный в виде системной монотерапии не показал значительного эффекта у больных меланомой. Эффективность препарата, использованного в качестве компонента химиоиммунотерапии, была сопоставима с эффективностью прочих схем в отдельных одноцентровых исследованиях [31].

Интерлейкин 2 является первым препаратом, показавшим возможность излечения диссеминированной меланомы кожи у небольшого числа больных. Препарат применяется в двух принципиально разных режимах – низких и высоких дозах. Препарат в низких дозах более эффективен (эффект у 16% больных, полный регресс у 6%) [32]. Интересно, что у пациентов, преодолевших трехлетний рубеж, отмечался крайне низкий риск прогрессирования процесса. У 90% больных с полным регрессом прогрессирования не отмечалось при наблюдении до 20 лет. На сегодняшний день это наиболее длительный из опубликованных сроков наблюдения за больными

ОНКОЛОГИЯ



ми. При терапии ипилимумабом низкий риск прогрессирования также отмечается после трех лет без рецидива, что может свидетельствовать о некоторой биологической закономерности. Вместе с тем крайне высокая токсичность высокодозных режимов интерлейкина 2, требующая лечения в палатах интенсивной терапии и опыта такого лечения, существенно ограничивает их применение. Фактически данные режимы используются лишь у 30% больных с наилучшим общим состоянием и отсутствием серьезной сопутствующей патологии. Включение интерлейкина 2 в схему химиоиммунотерапии позволяет увеличить частоту объективных ответов и, вероятно, общую выживаемость больных [33]. Прямых сравнений химиоиммунотерапии с интерлейкином 2 или его высоких доз с МИС не проводилось. Однако при сопоставлении результатов опубликованных исследований

можно отметить не только более высокие показатели объективного ответа при использовании ниволумаба или пембролизумаба даже по сравнению с химиоиммунотерапией, но и большую частоту длительного эффекта от такого лечения. Так, при использовании высоких доз интерлейкина 2 плато выживаемости достигается у 5% больных [32]. На фоне применения ипилимумаба подобный феномен наблюдается в 20% случаев [9], а при использовании PD1-ингибиторов – в 40% [13].

Заключение

Иммунотерапия, составляющая основу системного лечения меланомы, продемонстрировала эффективность как при местнораспространенном процессе после хирургического лечения, так и при метастатическом процессе. ИФН в адьювантном режиме и ингибиторы PD1 (ниволумаб и пембролизумаб) при метаста-

тическом процессе признаны основными препаратами. Ипилимумаб наиболее эффективен во второй и последующих линиях иммунотерапии. Именно указанные виды лечения являются приоритетными при выборе метода иммунотерапии в соответствующей клинической ситуации. Остальные методы могут применяться лишь в отсутствие приоритетных методов.

Применение интерлейкина 2, несмотря на его доказанную эффективность, ограничено высокой токсичностью лечения. Терапия с использованием интерлейкина 2 должна проводиться исключительно в центрах, имеющих солидный опыт проведения подобного лечения. Использование других цитокинов при метастатическом процессе еще менее эффективно, за исключением ИФН, и вне рамок клинических исследований не рекомендовано. ☺

Литература

- Alexandrov L.B., Nik-Zainal S., Wedge D.C. et al. Signatures of mutational processes in human cancer // *Nature*. 2013. Vol. 500. № 7463. P. 415–421.
- Salmaninejad A., Zamani M.R., Pourvahedi M. et al. Cancer/testis antigens: expression, regulation, tumor invasion, and use in immunotherapy of cancers // *Immunol. Invest*. 2016. Vol. 45. № 7. P. 619–640.
- Новик А.В., Балдуева И.А., Нехаева Т.Л. Принципы применения современной иммунотерапии в онкологии // *Клеточные технологии – практическому здравоохранению* 2016. Сборник научных работ. Екатеринбург, 2016.
- Латинова Д.Х., Проценко С.А., Новик А.В. и др. Место эфферентной терапии в лечении солидных опухолей // *Вопросы онкологии*. 2015. № 2. С. 174–179.
- Corrie P.G., Marshall A., Dunn J.A. et al. Adjuvant bevacizumab in patients with melanoma at high risk of recurrence (AVAST-M): preplanned interim results from a multicentre, open-label, randomised controlled phase 3 study // *Lancet Oncol*. 2014. Vol. 15. № 6. P. 620–630.
- Andtbacka R.H., Kaufman H.L., Collichio F. et al. Talmogene laherparepvec improves durable response rate in patients with advanced melanoma // *J. Clin. Oncol*. 2015. Vol. 33. № 25. P. 2780–2788.
- Zhao X., Suryawanshi S., Hruska M. et al. Assessment of nivolumab benefit-risk profile of a 240-mg flat dose relative to a 3-mg/kg dosing regimen in patients with advanced tumors // *Ann. Oncol*. 2017. Vol. 28. № 8. P. 2002–2008.
- Freshwater T., Kondic A., Ahamadi M. et al. Evaluation of dosing strategy for pembrolizumab for oncology indications // *J. Immunother. Cancer*. 2017. Vol. 5. ID43.
- Ascierto P.A., Del Vecchio M., Robert C. et al. Ipilimumab 10 mg/kg versus ipilimumab 3 mg/kg in patients with unresectable or metastatic melanoma: a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial // *Lancet Oncol*. 2017. Vol. 18. № 5. P. 611–622.
- Hodi F.S., O'Day S.J., McDermott D.F. et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma // *N. Engl. J. Med*. 2010. Vol. 363. № 8. P. 711–723.
- Robert C., Thomas L., Bondarenko I. et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma // *N. Engl. J. Med*. 2011. Vol. 364. № 26. P. 2517–2526.
- Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R. et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma // *N. Engl. J. Med*. 2015. Vol. 373. № 1. P. 23–34.
- Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R. et al. Overall survival results from a phase III trial of nivolumab combined with ipilimumab in treatment-naïve patients with advanced melanoma (CheckMate-067) // *Proceedings from the 2017 American Association for Cancer Research Annual Meeting*. Washington, 2017 (Abstract CT075).
- Topalian S.L., Sznol M., McDermott D.F. et al. Survival, durable tumor remission, and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab // *J. Clin. Oncol*. 2014. Vol. 32. № 10. P. 1020–1030.
- Robert C., Long G.V., Brady B. et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation // *N. Engl. J. Med*. 2015. Vol. 372. № 4. P. 320–330.



16. 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.
17. 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.
18. 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 (Check-Mate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial // *Lancet Oncol.* 2015. Vol. 16. № 4. P. 375–384.
19. Nosrati A., Tsai K.K., Goldinger S.M. et al. Evaluation of clinicopathological factors in PD-1 response: derivation and validation of a prediction scale for response to PD-1 monotherapy // *Br. J. Cancer.* 2017. Vol. 116. № 9. P. 1141–1147.
20. Gandini S., Massi D., Mandalà M. PD-L1 expression in cancer patients receiving anti PD-1/PD-L1 antibodies: A systematic review and meta-analysis // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2016. Vol. 100. P. 88–98.
21. Chiarion-Sileni V., Pigozzo J., Ascierto P. et al. Ipilimumab retreatment in patients with pretreated advanced melanoma: the expanded access programme in Italy // *Br. J. Cancer.* 2014. Vol. 110. № 7. P. 1721–1726.
22. Novik A.V., Protsenko S.A., Semenova A.I. et al. Prognostic factors for ipilimumab (ipi) therapy in the expanded access program (eap) // 11th EADO Congress and 8th World meeting of interdisciplinary melanoma/skin cancer centers abstract book. Posters. 2015.53.
23. Lotem M., Merims S., Frank S. et al. Adjuvant autologous melanoma vaccine for macroscopic stage III disease: survival, biomarkers, and improved response to CTLA-4 blockade // *J. Immunol. Res.* 2016.
24. Eggermont A.M., Chiarion-Sileni V., Grob J.J. et al. Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy // *N. Engl. J. Med.* 2016. Vol. 375. № 19. P. 1845–1855.
25. Ahmad A.T., Lee S.J., Hodi S. et al. A phase III randomized study of adjuvant ipilimumab (3 or 10 mg/kg) versus high-dose interferon alfa-2b for resected high-risk melanoma (U.S. Intergroup E1609): Preliminary safety and efficacy of ipilimumab arms // *J. Clin. Oncol.* 2017. Abstr. 9500.
26. Mocellin S., Lens M.B., Pasquali S. et al. Interferon alpha for the adjuvant treatment of cutaneous melanoma // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2013. Vol. 6. CD008955.
27. Демидов Л.В., Гладков О.А., Зинькевич М.В. и др. Практические рекомендации по диагностике, лечению и наблюдению меланомы кожи // Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO) / под ред. В.М. Моисеенко. М.: Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», 2016. С. 176–185.
28. Sasse A.D., Sasse E.C., Clark L.G. et al. Chemoimmunotherapy versus chemotherapy for metastatic malignant melanoma // *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007. Vol. 1. CD005413.
29. Propper D.J., Chao D., Braybrooke J.P. et al. Low-dose IFN-gamma induces tumor MHC expression in metastatic malignant melanoma // *Clin. Cancer Res.* 2003. Vol. 9. № 1. P. 84–92.
30. Кадагидзе З.Г., Черткова А.И., Славина Е.Г. и др. Ингарон (интерферон гамма) в сочетании с химиотерапией в лечении онкологических больных // *Фарматека.* 2006. № 11. С. 38–42.
31. Кадагидзе З.Г., Славина Е.Г., Абрамов М.Е. и др. Новый иммуномодулятор Рефнот в лечении онкологических больных // *Фарматека.* 2013. № 8 (261). С. 71–74.
32. Slingluff C.L.Jr., Flaherty K., Rosenberg S.A. Cutaneous melanoma // *Cancer: principles and practice of oncology* / ed. by V.T. DeVita, T.S. Lawrence, S.A. Rosenberg. Philadelphia, Lippincot Williams & Wilkins, a Wolters Kluwer business, 2011. С. 1643–1691.
33. Bedikian A.Y., Johnson M.M., Warneke C.L. et al. Systemic therapy for unresectable metastatic melanoma: impact of biochemotherapy on long-term survival // *J. Immunotoxicol.* 2008. Vol. 5. № 2. P. 201–207.

Modern Immunotherapy of Skin Melanoma

A.V. Novik

N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University

Contact person: Alexey Viktorovich Novik, anovik@list.ru

Immunotherapy of skin melanoma has undergone significant PD1-inhibitors changes recently. It is the backbone of systematic melanoma therapy today. IFN-α in the adjuvant therapy setting and (nivolumab and pembrolizumab) in metastatic process are the most widely used drugs. Ipilimumab provide the highest effect size in case of previously conducted immunotherapy. Usage of interleukin 2, despite of its proven efficacy, is limited by its high toxicity. This treatment should be performed only in specialized centers. Other cytokines, with exception of IFN-α, are less effective in metastatic setting. They shouldn't be used outside the clinical trials. This article is a review of the current methods in the melanoma immunotherapy and brief efficacy analysis of the registered modalities.

Key words: melanoma, immunotherapy, PD1-inhibitors, interleukin 2

ОНКОЛОГИЯ