

Результаты комбинированной терапии ниволумабом и ипилимумабом у онкологических больных

М.А. Лядова¹, dr.lyadova@gmail.com, В.К. Лядов^{1,2}, О.А. Пардабекова^{1,3}, И.А. Покатаев¹, М.Е. Иванников⁴, Я.В. Королева¹, Е.С. Чернышова¹, К.В. Лядов¹

¹ Городская клиническая онкологическая больница №1; 129090, Россия, Москва, ул. Дурова, д. 26, стр. 2

² Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

³ Московский центр восстановительного лечения; 121552, Россия, Москва, Оршанская ул., д. 16, стр. 1

⁴ Московский областной онкологический диспансер; 143900, Россия, Московская обл., Балашиха, ул. Карбышева, д. 6

Резюме

Введение. Открытие иммунных контрольных точек и их ингибиторов стало прорывом в истории медицинской онкологии, и в настоящее время для различных онкологических заболеваний проводится поиск наиболее эффективных и безопасных схем лечения.

Цель. Оценить эффективность и переносимость комбинации ниволумаба и ипилимумаба у онкологических больных в реальной клинической практике.

Материалы и методы. В исследование включено 30 пациентов: с меланомой – 13, почечно-клеточным раком (ПКР) – 10, колоректальным раком (КРР) – 7. Всем пациентам проводили 4 курса комбинированной иммунотерапии: при меланоме – ниволумаб 1 мг/кг + ипилимумаб 3 мг/кг, при ПКР и КРР – ниволумаб 3 мг/кг + ипилимумаб 1 мг/кг 1 раз в 21 день. При достижении контроля над заболеванием продолжалась монотерапия ниволумабом. Объективный ответ опухоли на лечение регистрировался при наличии частичной или полной регрессии опухоли. Ответ опухоли на лечение определялся в соответствии с критериями iRECIST.

Результаты. Оценка эффекта проведена у 19 пациентов. Полный ответ (ПО) отмечен у 1 (5%) пациента, частичный (ЧО) – у 3 (16%), стабилизация – у 8 (42%), неподтвержденное прогрессирование – у 7 (37%), прогрессирование заболевания не было зарегистрировано ни у одного пациента. Таким образом, частота объективного ответа на лечение составила 21%, контроль над заболеванием достигнут у 63% пациентов. Наиболее значимыми иммуноопосредованными нежелательными явлениями (ионЯ) явились гастротоксичность (20%), астения 1–2-й степени (13%) и гепатотоксичность 2–3-й степени (10%).

Выводы. Применение комбинированной терапии ниволумабом и ипилимумабом у пациентов, получающих лечение по поводу КРР, меланомы и ПКР, сопровождается высокой частотой контроля над заболеванием и приемлемым профилем токсичности.

Ключевые слова: иммунотерапия, ниволумаб, ипилимумаб, меланома, колоректальный рак, почечно-клеточный рак

Для цитирования: Лядова М.А., Лядов В.К., Пардабекова О.А., Покатаев И.А., Иванников М.Е., Королева Я.В., Чернышова Е.С., Лядов К.В. Результаты комбинированной терапии ниволумабом и ипилимумабом у онкологических больных. *Медицинский совет.* 2021;(20):18–23. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-18-23>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Results of combined nivolumab and ipilimumab therapy in patients with cancer

Marina A. Lyadova¹, dr.lyadova@gmail.com, Vladimir K. Lyadov^{1,2}, Olesya A. Pardabekova^{1,3}, Ilya A. Pokataev¹, Mikhail E. Ivannikov⁴, Yana V. Koroleva¹, Ekaterina S. Chernysheva¹, Konstantin V. Lyadov¹

¹ City Clinical Oncological Hospital No. 1; 26, Bldg. 2, Durov St., Moscow, 129090, Russia

² Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

³ Moscow Center for Rehabilitation; 16, Bldg. 1, Orshanskaya St., Moscow, 121552, Russia

⁴ Moscow Regional Oncological Dispensary; 6, Karbyshev St., Moscow region, Balashikha, 143900, Russia

Abstract

Introduction. The discovery of immune checkpoints and immune checkpoint inhibitors (ICI) became a breakthrough in medical oncology. Currently a search for most effective and safe schemes of ICI therapy for different cancers is ongoing.

Aim. To evaluate the efficacy and tolerability of a combination of nivolumab and ipilimumab in cancer patients in real-life clinical practice.

Materials and methods. The study included 30 patients: 13 patients with melanoma, 10 patients with renal cell carcinoma (RCC) and 7 patients with colorectal cancer (CRC). All patients underwent 4 courses of combined immune therapy (melanoma - nivolumab 1 mg/kg + ipilimumab 3 mg/kg; RCC, CRC – nivolumab 3 mg/kg + ipilimumab 1 mg/kg once per 21 days). Nivolumab monotherapy was continued after the achievement of disease control. Objective tumor response was registered in cases of partial or complete tumor regression. Treatment response was determined using iRECIST criteria.

Results. Treatment effect assessment was performed in 91 patients. Complete response (CR) was registered in 1 (5%) patient, partial response (PR) – in 3 (16%) patients, disease stabilization – in 8 (42%) patients, unconfirmed progression – in 7 (37%) patients. No cases of disease progression were registered. Thus, objective response rate was 21%; disease control was achieved in 63% of patients. The most significant immune-mediated adverse effects (imAEs) were gastric toxicity (20%), 1–2 grade fatigue (13%) and 2–3 grade hepatotoxicity (10%).

Conclusions. Combined nivolumab and ipilimumab therapy in patients with melanoma, CRC and RCC is associated with a high rate of disease control with acceptable toxicity profile.

Keywords: immunotherapy, Nivolumab, Ipilimumab, melanoma, colorectal cancer, renal cell carcinoma

For citation: Lyadova M.A., Lyadov V.K., Pardabekova O.A., Pokataev I.A., Ivannikov M.E., Koroleva Y.V., Chernysheva E.S., Lyadov K.V. Results of combined nivolumab and ipilimumab therapy in patients with cancer. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2021;(20):18–23. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-18-23>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

В последнее время многообещающим вариантом лечения для многих пациентов с онкологическими заболеваниями стала иммунотерапия [1]. Одним из наиболее перспективных подходов является блокада иммунных контрольных точек с помощью моноклональных антител. Данный метод позволяет усиливать противоопухолевую активность Т-лимфоцитов и обеспечивает беспрецедентные клинические результаты [2, 3].

К ингибиторам контрольных точек иммунитета (ИКТИ) относятся препараты, блокирующие взаимодействие белка запрограммированной клеточной смерти 1 и его лиганда (PD-1/PD-L1), а также антиген-4-цитотоксических Т-лимфоцитов (CTLA-4). Препараты анти-PD-1/PD-L1 в настоящее время одобрены к применению при целом ряде распространенных форм злокачественных опухолей, включая меланому, немелкоклеточный рак легкого (НМКРЛ), почечно-клеточный рак (ПКР) и плоскоклеточный рак головы и шеи (ПКРГШ). Ипилимумаб (анти-CTLA-4 препарат) обладает более узким диапазоном действия и одобрен к применению в качестве монотерапии только при меланоме [4]. В то же время препараты анти-CTLA-4 могут усиливать действие препаратов анти-PD-1 при меланоме и других онкологических заболеваниях, что позволяет расширить их диапазон применения [5].

ИКТИ являются привлекательным методом лечения как для пациентов, так и для врачей по нескольким причинам. Во-первых, они обладают широким спектром активности и демонстрируют ответ на лечение в 15–90% случаях более чем при 10 типах рака [6]. Во-вторых, препараты ИКТИ часто позволяют добиться стойкого контроля заболевания. Так, применение ниволумаба при распространенной меланоме позволяет достичь 34% общей 5-летней выживаемости. Высокие показатели достигнуты и при других онкологических заболеваниях. В-третьих, ИКТИ, особенно при монотерапии анти-PD-1/PD-L1, обычно характеризуются благоприятным профилем токсичности.

Несмотря на то что иммуноопосредованные нежелательные явления (иоНЯ) могут являться причиной развития и обострения хронических заболеваний и даже быть причиной смерти, многим пациентам удается достичь высокого качества жизни при минимальном количестве

симптомов на фоне терапии [7, 8]. Ранее нами было показано, что применение монотерапии ниволумабом в клинической практике сопровождается приемлемым профилем токсичности [9]. Однако при анализе отечественных источников нам не удалось найти публикаций, посвященных результатам применения двойной иммунотерапии. Врачи-клиницисты с осторожностью относятся к использованию данного подхода в рутинной практике в связи с данными о высокой частоте развития серьезных иоНЯ при использовании комбинированной иммунотерапии ниволумабом + ипилимумабом: зуд – отношение шансов (ОШ) 2,104, 95% доверительный интервал (ДИ): 1,739–2,546, $p < 0,05$; сыпь – ОШ 2,046, 95% ДИ: 1,488–2,814, $p < 0,05$; диарея – ОШ 2,715, 95% ДИ: 1,759–4,192, $p < 0,05$; колит – ОШ 9,909, 95% ДИ: 5,833–16,833, $p < 0,05$; пневмонит – ОШ 3,825, 95% ДИ: 2,286–6,399, $p < 0,05$ [10]. Однако учитывая высокую эффективность данного метода лекарственной терапии, мы посчитали целесообразным представить анализ эффективности и переносимости комбинации ниволумаба и ипилимумаба у онкологических больных в реальной клинической практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ результатов лечения 30 пациентов с меланомой, ПКР и колоректальным раком (КРР), получавших комбинированную иммунотерапию: ниволумаб 1–3 мг/кг + ипилимумаб 1–3 мг/кг 1 раз в 21 день с марта 2019 по октябрь 2020 г. Медиана наблюдения составила 9 мес.

Основными критериями включения пациентов в данный анализ были: статус по шкале ECOG 0–3, наличие отдаленных метастазов, а также у пациентов с КРР наличие измеряемых очагов (в соответствии с критериями iRECIST) и высокий уровень микросателлитной нестабильности (MSI-H). Всего в исследование было включено 12 мужчин и 18 женщин в возрасте от 21 до 81 года: с меланомой – 13, ПКР – 10, КРР – 7 (табл. 1). Почти половина пациентов до начала иммунотерапии получила 3 и более линии химиотерапии (меланома и КРР – по 4 пациента). Также следует отметить, что по данным молекулярно-генетического исследования мутация в гене *BRAF* была выявлена лишь у 2 из 13 пациентов, что объ-

● **Таблица 1.** Характеристика пациентов

● **Table 1.** Characteristics of patients

Характеристики	Меланома (n = 13)	Колорек- тальный рак (n = 7)	Почечно- клеточ- ный рак (n = 10)	Всего (n = 30)
Средний возраст, лет (мин. – макс.)	58,9 21–81	49,7 27–74	58,5 44–70	
Пол: женский мужской	8 5	5 2	5 5	18 12
Адьювантная терапия	0	0	2	2
Линии терапии: 1-я линия 2-я линия ≥ 3-й линии	5 4 4	1 2 4	8 0 0	14 6 8
Первично- множественные злока- чественные опухоли	1	0	0	1
Мутация в гене BRAF + – Не определялась	2 11 0	2 4 1	– – 10	4 15 11
Мутация в гене RAS + – Не определялась	– – 13	1 4 2	– – 10	1 4 25

ясняется отбором пациентов: большинство при наличии мутации в гене *BRAF* получали таргетную терапию вемурафенибом, в то время как при ее отсутствии сразу назначались ИКТИ. При КРР у 1 пациента выявлена мутация в гене *RAS* и у 2 – мутация в гене *BRAF*.

Все больные до начала терапии прошли комплексное обследование, включающее КТ (или рентгенографию) органов грудной клетки, КТ/МРТ (или УЗИ) органов брюшной полости или ПЭТ-КТ всего тела, МРТ органов малого таза (при необходимости), МРТ головного мозга (при необходимости).

Оценка эффективности проводилась каждые 3 мес. лечения или при наличии клинических признаков прогрессирования заболевания с помощью инструментальных методов диагностики. Иммунотерапия проводилась до прогрессирования заболевания или иммуноопосредованной токсичности 3–5-й степени, либо прекращалась после 2 лет лечения при наличии контроля над заболеванием.

Объективный ответ опухоли на лечение регистрировался при наличии частичной или полной регрессии опухоли. Ответ опухоли на лечение определялся в соответствии с критериями iRECIST.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Эффективность комбинированной иммунотерапии

Всего эффект иммунотерапии оценен у 19 пациентов. Медиана числа курсов составила 15 (5–54), медиана наблюдения – 9 мес. При меланоме эффект комбинированной иммунотерапии оценен у 8 человек из 13: отме-

чен 1 полный ответ (ПО), стабилизация – у 3 и неподтвержденное прогрессирование – у 4 пациентов. При КРР эффект был оценен у 5 из 7 пациентов: зарегистрированы частичный ответ (ЧО) – 1, стабилизация – 1, неподтвержденное прогрессирование – у 3 пациентов. Наконец, при ПКР ЧО зафиксирован у 2 пациентов, стабилизация – у 4 из 6 прослеженных пациентов.

При оценке совокупной эффективности было отмечено, что ПО отмечен у 1 (5,3%) пациента из 19, ЧО – у 3 (15,8%), стабилизация – у 8 (42,1%), неподтвержденное прогрессирование – у 7 (36,8%), прогрессирование заболевания не было зарегистрировано ни у одного пациента. Частота объективного ответа составила 21,1%, контроль над заболеванием достигнут у 63,2% пациентов.

Анализ безопасности

Зарегистрировано 23 случая иммуноопосредованных нежелательных явлений (иоНЯ), развившихся у обследованных пациентов, в т. ч. гепатотоксичность 2-й ст. (2 пациента с меланомой) и иммуноопосредованный гепатит 3-й ст. (1 пациент с меланомой), кожная токсичность 2-й ст. (1 пациент с меланомой), гастроинтестинальная токсичность 2-й ст. (1 пациент с меланомой и 1 пациент с КРР) и анемия 3-й ст. (1 пациент с КРР) (табл. 2).

● **Таблица 2.** Частота иммуноопосредованных нежелательных явлений на фоне комбинированной терапии ниволумабом + ипилимумабом у обследованных пациентов

● **Table 2.** Frequency of immune-mediated adverse events during combination therapy with nivolumab + ipilimumab in the examined patients

Иммуноопосредованные нежелательные явления	Степень	Меланома (n = 13)	Колоректальный рак (n = 7)	Почечно-клеточный рак (n = 10)	Всего (n = 30)
Анемия	1–2	–	1 (14,3%)	1 (10%)	2 (6,7%)
	3	–	1 (14,3%)	–	1 (3,3%)
Гиперкреатининемия	1	–	–	1 (10%)	1 (3,3%)
	2	–	–	–	–
Неврологическая токсичность	1–2	1 (7,7%)	–	–	1 (3,3%)
Дерматологическая токсичность	1	1 (7,7%)	–	–	1 (3,3%)
	2	1 (7,7%)	–	–	1 (3,3%)
Гепатотоксичность (гепатит)	1	–	–	–	–
	2	2 (15,4%)	–	–	2 (6,7%)
	3	1 (7,7%)	–	–	1 (3,3%)
Астения	1–2	1 (7,7%)	3 (42,9%)	–	4 (13,3%)
Артралгия	1	1 (7,7%)	1 (14,3%)	–	2 (6,7%)
	2	–	1 (14,3%)	–	1 (3,3%)
Гастротоксичность	1	2 (15,4%)	2 (28,6%)	–	4 (13,3%)
	2	1 (7,7%)	1 (14,3%)	–	2 (6,7%)
Итого		11	10	2	23

У большинства пациентов (21 из 30) при развитии иоНЯ преобладали эффекты 1–2-й степени, тогда как НЯ 3-й ст. были отмечены лишь у 2 пациентов. У 1 пациента развитие гепатотоксичности 3-й ст. привело к отмене терапии. Кроме того, не зарегистрировано ни одного наблюдения 4–5-й степени токсичности. Учитывая малые размеры выборки и короткий срок наблюдения, провести сравнение видов и сроков развития иоНЯ в зависимости от локализации опухоли не представляется возможным.

ОБСУЖДЕНИЕ

Эффективность применения ИКТИ, показанная в ходе многочисленных клинических исследований в отношении широкого спектра онкологических заболеваний, подчеркнула важную роль иммунной системы в контроле опухолевого процесса. Первым препаратом, продемонстрировавшим эффективность блокады сигнального пути PD-1 в рамках клинических исследований у человека, стал ниволумаб [11]. С этого момента препараты анти-PD-1 стали применяться при различных онкологических заболеваниях, прочно утвердив роль PD-1 в качестве клинически значимой мишени для противоопухолевой терапии [12].

KPP – второй по распространенности тип рака во всем мире. В 2018 г. было выявлено около 1,1 млн новых случаев KPP и 550 тыс. смертельных исходов [13]. Несмотря на значительные достижения в системной терапии данного заболевания за последние несколько десятилетий [14, 15], общая выживаемость при KPP с метастазами неутешительна, 5-летняя выживаемость составляет всего около 13,5% [16].

В исследовании M.J. Overman et al. (2018) пациенты получали ниволумаб в дозе 3 мг/кг и ипилимумаб 1 мг/кг 1 раз в 3 нед. (4 дозы) с последующим введением ниволумаба в дозе 3 мг/кг каждые 2 нед. При анализе 119 пациентов 76% получили более двух курсов системной терапии. Медиана продолжительности наблюдения составила 13,4 мес., ответ опухоли на лечение по результатам объективной оценки исследователями составил 55% (95% ДИ: 45,2–63,8), частота достижения контроля заболевания в течение 12 нед. составила 80%. Медиана продолжительности ответа на лечение не была достигнута: в большинстве случаев (94%) ответ на лечение сохранялся на момент прекращения сбора данных. Выживаемость без прогрессирования составила 76 и 71% – в контрольной группе, общая выживаемость составила 87 и 85% соответственно. Связанные с лечением иоНЯ 3-й и 4-й степени регистрировались у 32% пациентов. Прекратили лечение в связи с возникновением иоНЯ 13% пациентов, среди которых, тем не менее, объективный ответ опухоли на лечение был отмечен у 63% [17].

Заболеваемость меланомой кожи растет быстрее, чем какой-либо другой солидной опухолью, ежегодно во всем мире регистрируется 160 000 новых случаев и 48 000 смертельных исходов [18]. Средняя 5-летняя выживаемость при меланоме I, II, III и IV стадии составляет около 90, 70, 40 и менее 10% соответственно. Медиана выживаемости без прогрессирования у пациентов с IV стадией меланомы составляет всего 1,7 мес. [19, 20].

Меланома сложным образом взаимодействует с иммунной системой пациента [21], на что указывают следующие факты: антигены меланомы распознаются Т-лимфоцитами [22], инфильтрация основной опухоли иммунными клетками имеет большое прогностическое значение [23], даже у пациентов с метастазами в некоторых случаях наблюдается спонтанный регресс опухоли [24], витилиго может быть связано с регрессом метастатических очагов на фоне лечения [25].

Анализ данных клинического исследования CheckMate 067 продемонстрировал определенное превосходство схем с применением ниволумаба в отношении общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования. Кроме того, анализ подтвердил улучшение долгосрочных клинических результатов при применении ниволумаба в комбинации с ипилимумабом (медиана общей выживаемости > 60,0 мес. (медиана не достигнута), 5-летняя общая выживаемость – 60%) и ниволумаба (медиана общей выживаемости 45,5 мес., 5-летняя общая выживаемость – 46%) по сравнению с ипилимумабом у пациентов с опухолями, содержащими мутации *BRAF* [26].

ПКР – одна из ведущих причин смерти от онкологических заболеваний во всем мире [27]. Комбинированная иммунотерапия с ипилимумабом стала новым стандартом лечения первой линии у пациентов с распространенной ПКР с промежуточным/высоким риском на основании результатов рандомизированного контролируемого клинического исследования III фазы CheckMate 214, продемонстрировавшего превосходство по общей выживаемости и доле пациентов, достигающих объективного ответа на лечение, по сравнению с сунитинибом (ингибитором тирозинкиназы) [28, 29].

Комбинированная иммунотерапия ипилимумабом и ниволумабом обладает благоприятным и хорошо контролируемым профилем токсичности [30]. В нашем исследовании не наблюдалось летальных исходов на фоне терапии ИКТИ, не было полного прекращения терапии в связи с развившимися иоНЯ. На основании собственного успешного опыта применения ИКТИ и описанных выше результатов исследований можно предположить, что данное направление еще не достигло максимума своего развития.

ВЫВОДЫ

Комбинированная терапия ниволумабом и ипилимумабом позволяет достичь высоких показателей объективного ответа и контроля над заболеванием (21 и 63% соответственно) при KPP, меланоме и ПКР. Для данного метода лечения характерно незначительное количество иоНЯ 3–4-й ст. (3,3%, по нашим данным), что свидетельствует о приемлемом профиле безопасности. С нашей точки зрения, комбинированная терапия ниволумабом и ипилимумабом должна быть предпочтительным вариантом терапии 1-й линии у пациентов с распространенными формами меланомы кожи, рака почки и рака толстой кишки с высоким уровнем микросателлитной нестабильности. 

Поступила / Received 05.05.2021
Поступила после рецензирования / Revised 27.05.2021
Принята в печать / Accepted 10.06.2021

Список литературы / References

1. Tan S., Li D., Zhu X. Cancer Immunotherapy: Pros, Cons and Beyond. *Biomed Pharmacother.* 2020;124:109821. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.109821>.
2. Hegde P.S., Chen D.S. Top 10 Challenges in Cancer Immunotherapy. *Immunity.* 2020;52(1):17–35. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2019.12.011>.
3. Kruger S., Ilmer M., Kobold S., Cadilha B.L., Endres S., Ormanns S. et al. Advances in Cancer Immunotherapy 2019 – Latest Trends. *J Exp Clin Cancer Res.* 2019;38(1):268. <https://doi.org/10.1186/s13046-019-1266-0>.
4. Onitilo A.A., Wittig J.A. Principles of Immunotherapy in Melanoma. *Surg Clin North Am.* 2020;100(1):161–173. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2019.09.009>.
5. Kottschade L.A. The Future of Immunotherapy in the Treatment of Cancer. *Semin Oncol Nurs.* 2019;35(5):150934. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2019.08.013>.
6. Abbott M., Ustoyev Y. Cancer and the Immune System: The History and Background of Immunotherapy. *Semin Oncol Nurs.* 2019;35(5):150923. <https://doi.org/10.1016/j.soncn.2019.08.002>.
7. Kennedy L.B., Salama A.K.S. A Review of Cancer Immunotherapy Toxicity. *CA Cancer J Clin.* 2020;70(2):86–104. <https://doi.org/10.3322/caac.21596>.
8. Реутова Е.В., Лактионов К.П., Бредер В.В., Саранцева К.А., Окружнова М.А., Перегудова М.В. Иммуноопосредованные нежелательные явления, связанные с лечением препаратами, блокирующими контрольные точки Т-лимфоцитов. *Злокачественные опухоли.* 2016;(4):68–76. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2016-4-68-76>.
9. Реутова Е.В., Лактионов К.П., Бредер В.В., Саранцева К.А., Окружнова М.А., Перегудова М.В. Immune-Mediated Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Inhibitors Therapy. *Zlokachestvennyye opukholi = Malignant Tumours.* 2016;(4):68–76. (In Russ.) <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2016-4-68-76>.
10. Лядова М.А., Пардабекова О.А., Шакиров Р.Р., Лядов В.К., Федянин М.Ю. Ниволумаб в реальной клинической практике. *Исследования и практика в медицине.* 2019;6(4):84–91. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2019-6-4-8>.
11. Лядова М.А., Пардабекова О.А., Шакиров Р.Р., Лядов В.К., Федянин М.Ю. Nivolumab in real-life clinical practice. *Issledovaniya i praktika v meditsine = Research and Practical Medicine Journal.* 2019;6(4):84–91. (In Russ.) <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2019-6-4-8>.
12. Zhou S., Khanal S., Zhang H. Risk of Immune-Related Adverse Events Associated with Ipilimumab-Plus-Nivolumab and Nivolumab Therapy in Cancer Patients. *Ther Clin Risk Manag.* 2019;15:211–221. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S193338>.
13. Brahmer J.R., Drake C.G., Wollner I., Powderly J.D., Picus J., Sharfman W.H. et al. Phase I Study of Single-Agent Anti-Programmed Death-1 (MDX-1106) in Refractory Solid Tumors: Safety, Clinical Activity, Pharmacodynamics, and Immunologic Correlates. *J Clin Oncol.* 2010;28(19):3167–3175. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.7609>.
14. Topalian S.L., Drake C.G., Pardoll D.M. Immune Checkpoint Blockade: A Common Denominator Approach to Cancer Therapy. *Cancer Cell.* 2015;27(4):450–461. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2015.03.001>.
15. Bray F., Ferlay J., Soerjomataram J., Siegel R.L., Torre L.A., Jemal A. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):394–424. <https://doi.org/10.3322/caac.21492>.
16. Cronin K.A., Lake A.J., Scott S., Sherman R.L., Noone A.M., Howlander N. et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part I: National Cancer Statistics. *Cancer.* 2018;124(13):2785–2800. <https://doi.org/10.1002/cncr.31551>.
17. Van der Geest L.G., Lam-Boer J., Koopman M., Verhoef C., Elferink M.A., de Wilt J.H. Nationwide Trends in Incidence, Treatment and Survival of Colorectal Cancer Patients with Synchronous Metastases. *Clin Exp Metastasis.* 2015;32(5):457–465. <https://doi.org/10.1007/s10585-015-9719-0>.
18. Mattiuzzi C., Sanchis-Gomar F., Lippi G. Concise Update on Colorectal Cancer Epidemiology. *Ann Transl Med.* 2019;7(21):609. <https://doi.org/10.21037/atm.2019.07.91>.
19. Overman M.J., Lonardi S., Wong K.Y.M., Lenz H.J., Gelsomino F., Aglietta M. et al. Durable Clinical Benefit with Nivolumab plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2018;36(8):773–779. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.9901>.
20. Eggermont A.M., Spatz A., Robert C. Cutaneous Melanoma. *Lancet.* 2014;383(9919):816–827. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)60802-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(13)60802-8).
21. Gwady-Sridhar F., Nikan S., Hamou A., Seung S.J., Petrella T., Joshua A.M. et al. Resource Utilization and Costs of Managing Patients with Advanced Melanoma: A Canadian Population-Based Study. *Curr Oncol.* 2017;24(3):168–75. <https://doi.org/10.3747/co.24.3432>.
22. Szczepaniak Sloane R.A., Gopalakrishnan V., Reddy S.M., Zhang X., Reuben A., Wargo J.A. Interaction of Molecular Alterations with Immune Response in Melanoma. *Cancer.* 2017;123(S11):2130–2142. <https://doi.org/10.1002/cncr.30681>.
23. Twitty C.G., Huppert L.A., Daud A.I. Prognostic Biomarkers for Melanoma Immunotherapy. *Curr Oncol Rep.* 2020;22(3):25. <https://doi.org/10.1007/s11912-020-0886-z>.
24. Benlalam H., Labarrière N., Linard B., Derré L., Diez E., Pandolfino M.C. et al. Comprehensive Analysis of the Frequency of Recognition of Melanoma-Associated Antigen (MAA) by CD8 Melanoma Infiltrating Lymphocytes (TIL): Implications for Immunotherapy. *Eur J Immunol.* 2001;31(7):2007–2015. [https://doi.org/10.1002/1521-4141\(200107\)31:7<2007::aid-immu2007>3.0.co;2-s](https://doi.org/10.1002/1521-4141(200107)31:7<2007::aid-immu2007>3.0.co;2-s).
25. Rohaan M.W., van den Berg J.H., Kvistborg P., Haanen J.B.A.G. Adoptive Transfer of Tumor-Infiltrating Lymphocytes in Melanoma: A Viable Treatment Option. *J Immunother Cancer.* 2018;6(1):102. <https://doi.org/10.1186/s40425-018-0391-14>.
26. Motofei I.G. Melanoma and Autoimmunity: Spontaneous Regressions as a Possible Model for New Therapeutic Approaches. *Melanoma Res.* 2019;29(3):231–236. <https://doi.org/10.1097/CMR.0000000000000573>.
27. Hua C., Boussemart L., Mateus C., Routier E., Boutsos C., Cazenave H. et al. Association of Vitiligo with Tumor Response in Patients with Metastatic Melanoma Treated with Pembrolizumab. *JAMA Dermatol.* 2016;152(1):45–51. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2015.2707>.
28. Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., Grob J.J., Rutkowski P., Lao C.D. et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2019;381(16):1535–1546. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1910836>.
29. Kulik L., El-Serag H.B. Epidemiology and Management of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology.* 2019;156(2):477.e1–491.e1. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.08.065>.
30. Motzer R.J., Tannir N.M., McDermott D.F., Arén Frontera O., Melichar B., Choueiri T.K. et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018;378(14):1277–1290. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1712126>.
31. Jonasch E. Updates to the Management of Kidney Cancer. *J Natl Compr Canc Netw.* 2018;16(5):639–641. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2018.0039>.
32. Brown L.C., Desai K., Zhang T., Ornstein M.C. The Immunotherapy Landscape in Renal Cell Carcinoma. *BioDrugs.* 2020;34(6):733–748. <https://doi.org/10.1007/s40259-020-00449-4>.

Информация об авторах:

Лядова Марина Александровна, к.м.н., заведующая химиотерапевтическим отделением, Городская клиническая онкологическая больница №1; 129090, Россия, Москва, ул. Дурова, д. 26, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-9558-5579>; dr.lyadova@gmail.com

Лядов Владимир Константинович, д.м.н., доцент кафедры онкологии, Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; заведующий отделением онкологии №4, Городская клиническая онкологическая больница №1; 129090, Россия, Москва, ул. Дурова, д. 26, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-7281-3591>; vladov@gmail.com

Пардабекова Олеся Анатольевна, врач-онколог отделения химиотерапии, Городская клиническая онкологическая больница №1; 129090, Россия, Москва, ул. Дурова, д. 26, стр. 2; онкологического отделения противоопухолевой лекарственной терапии, Московский центр восстановительного лечения; 121552, Россия, Москва, Оршанская ул., д. 16, стр. 1; Olesya.pardabekova@mail.ru

Покатаев Илья Анатольевич, д.м.н., руководитель службы химиотерапевтического лечения, Городская клиническая онкологическая больница №1; 129090, Россия, Москва, ул. Дурова, д. 26, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-9864-3837>; pokia@mail.ru

Иванников Михаил Евгеньевич, врач-онколог консультативно-диагностического отделения, Московский областной онкологический диспансер; 143900, Россия, Московская обл., Балашиха, ул. Карбышева, д. 6; amimail@mail.ru

Королева Яна Владимировна, старший администратор онкологического отделения противоопухолевой лекарственной терапии, Московский центр восстановительного лечения; 121552, Россия, Москва, Оршанская ул., д. 16, стр. 1; kenny-2@yandex.ru

Чернышова Екатерина Сергеевна, к.м.н., заместитель главного врача по лечебной работе, Московский центр восстановительного лечения; 121552, Россия, Москва, Оршанская ул., д. 16, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0002-1544-4857>; 79265616105@yandex.ru

Лядов Константин Викторович, академик РАН, д.м.н., профессор, заслуженный врач РФ, главный врач, Московский центр восстановительного лечения; 121552, Россия, Москва, Оршанская ул., д. 16, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-5468-5074>; klyadov@mail.ru

Information about the authors:

Marina A. Lyadova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Chemotherapy Department, City Clinical Oncological Hospital No. 1; 26, Bldg. 2, Durov St., Moscow, 129090, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9558-5579>; dr.lyadova@gmail.com

Vladimir K. Lyadov, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor, Department of Oncology, Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; Head of the Department of Oncology No. 4, City Clinical Oncological Hospital No. 1; 26, Bldg. 2, Durov St., Moscow, 129090, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-7281-3591>; vlyadov@gmail.com

Olesya A. Pardabekova, Oncologist, Chemotherapy Department, City Clinical Oncological Hospital No. 1; 26, Bldg. 2, Durov St., Moscow, 129090, Russia; Oncology Department of Anticancer Drug Therapy, Moscow Center for Rehabilitation; 16, Bldg. 1, Orshanskaya St., Moscow, 121552, Russia; Olesya.pardabekova@mail.ru

Ilya A. Pokataev, Dr. Sci. (Med.), Head of the Chemotherapeutic Treatment Service, City Clinical Oncological Hospital No. 1; 26, Bldg. 2, Durov St., Moscow, 129090, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9864-3837>; pokia@mail.ru

Mikhail E. Ivannikov, Oncologist, Consultative and Diagnostic Department, Moscow Regional Oncological Dispensary; 6, Karbyshev St., Moscow region, Balashikha, 143900, Russia; amimail@mail.ru

Yana V. Koroleva, Senior Administrator of the Oncology Department of Anticancer Drug Therapy, Moscow Center for Rehabilitation; 16, Bldg. 1, Orshanskaya St., Moscow, 121552, Russia; kenny-2@yandex.ru

Ekaterina S. Chernysheva, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Physician for Clinical Work, Moscow Center for Rehabilitation; 16, Bldg. 1, Orshanskaya St., Moscow, 121552, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-1544-4857>; 79265616105@yandex.ru

Konstantin V. Lyadov, Acad. RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Doctor of the Russian Federation, Chief Physician, Moscow Center for Rehabilitation; 16, Bldg. 1, Orshanskaya St., Moscow, 121552, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5468-5074>; klyadov@mail.ru