

Эффективное лечение рецидива меланомы кожи с использованием иммунотерапии

Л.М. Когония[✉], <https://orcid.org/0000-0003-3326-4961>, lali51@yandex.ru

Е.В. Маркарова, <https://orcid.org/0000-0002-2028-566X>, katemarkarova@mail.ru

Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1

Резюме

В последние два десятилетия медицинское сообщество во всем мире является не только свидетелем, но и активным участником глобальной трансформации здравоохранения, происходящей на фоне стремительного развития современных биомедицинских технологий. Безусловно, в рамках данных преобразований можно выделить несколько достаточно самостоятельных направлений, однако большинство из них так или иначе могут быть объединены понятием «персонализированная медицина», которое является объектом дискуссий среди врачей всех специальностей, что подчеркивает его несомненную актуальность. Одним из ярких подтверждений этому является стремительный рост числа обзорных публикаций, посвященных рассмотрению вопросов персонализированного подхода в медицине. На примере одной из самых непредсказуемых опухолей – меланомы кожи – в последние годы были получены выразительные данные, свидетельствующие об эффективности индивидуальных подходов, персонализации лечения в результате использования своевременных, генно-молекулярных исследований. Несмотря на то что в большинстве случаев меланома локализуется на коже и при определенной степени онкологической настороженности может быть выявлена на ранних стадиях, статистика свидетельствует о неутешительных фактах запущенности заболевания. За последние 40 лет заболеваемость возросла на 300%. Возможности таргетной и иммунной терапии в лечении меланомы у пациентов с распространенной и нерезектабельной стадией заболевания позволяют длительно эффективно контролировать заболевание и его симптомы.

Ключевые слова: злокачественные новообразования, меланома, заболеваемость, химиотерапия меланомы кожи, иммунотерапия, пембролизумаб, индивидуальный подход, побочные явления

Для цитирования: Когония ЛМ, Маркарова ЕВ. Эффективное лечение рецидива меланомы кожи с использованием иммунотерапии. *Медицинский совет.* 2023;17(22):196–200. <https://doi.org/10.21518/ms2023-444>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Long-term preservation of the effect of immunotherapy with pembrolizumab as a second line treatment for recurrent skin melanoma

Lali M. Kogoniya[✉], <https://orcid.org/0000-0003-3326-4961>, lali51@yandex.ru

Ekaterina V. Markarova, <https://orcid.org/0000-0002-2028-566X>, katemarkarova@mail.ru

Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia

Abstract

Over the past two decades, the medical community around the world has been not only a witness, but an active participant in the global transformation of healthcare taking place against the backdrop of the rapid development of modern biomedical technologies. Of course, within the framework of these transformations, several quite independent directions can be distinguished. However, most of them, one way or another, can be united by the concept of “personalized medicine”, which is the subject of discussion among doctors of all specialties, which emphasizes its undoubted relevance. One of the clearest confirmations of this is the rapid growth in the number of review publications devoted to the consideration of issues of a personalized approach in medicine. Using the example of one of the most unpredictable tumors – skin melanoma – in recent years, expressive data have been obtained indicating the effectiveness of individual approaches, personalization of treatment as a result of the use of timely, gene-molecular studies. Despite the fact that in most cases melanoma is localized on the skin and, with a certain degree of oncological alertness, can be detected in the early stages, statistics indicate disappointing facts about the advanced state of the disease. Over the past 40 years, the incidence has increased by 300%. The possibilities of targeted and immunotherapy in the treatment of melanoma in patients with an advanced and unresectable stage of the disease allow long-term effective control of the disease and its symptoms.

Keywords: malignant neoplasms, melanoma, morbidity, chemotherapy for cutaneous melanoma, immunotherapy, pembrolizumab, individual approach, side effects

For citation: Kogoniya LM, Markarova EV. Long-term preservation of the effect of immunotherapy with pembrolizumab as a second line treatment for recurrent skin melanoma. *Meditsinskiy Sovet.* 2023;17(22):196–200. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-444>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Специальное системное лечение меланомы, представляющей собой генетически и фенотипически гетерогенную группу опухолей, особенно требует применения персонализированного подхода к терапии¹ [1–3].

Меланома кожи является самой непредсказуемой из всех известных опухолей и составляет 1–3% от всех злокачественных опухолей человека. Данный тип неоплазмы характеризуется разнообразием клинической картины, вариабельностью и полиморфностью течения [4–9]. За последние 3 десятилетия в лекарственной терапии злокачественной меланомы предложено несколько схем химиотерапии, однако, эффективность лечения составила не более 22%.

Чаще заболевание характеризуется бурным течением процесса с быстрой диссеминацией, реже – относительно благоприятным течением с длительным временным промежутком (годы) от момента возникновения первичной опухоли до начала метастазирования.

Возможности генно-молекулярной диагностики позволили получить впечатляющие результаты в лечении меланомы. Именно меланома стала опухолью, открывшей в клинической онкологии дорогу абсолютно новому классу противоопухолевых иммуноонкологических препаратов [6–12]. Стало понятным, что в патогенезе меланомы вовлечены онкогены и гены-супрессоры, входящие в состав различных сигнальных каскадов. В 75% случаев при меланоме кожи наблюдается гиперактивация сигнального пути RAS/RAF/MEK/ERK. Также важнейшим генетическим событием в меланоме является активация сигнального пути PI3K-AKT-mTOR. Вышеуказанная активация сигнального пути повышается с увеличением стадии меланомы. Спектр хромосомных нарушений и активирующих мутаций, формирующих различные молекулярные портреты опухоли, отличается в меланоме различной локализацией: так, в меланоме поверхностных слоев кожи доминируют мутации в генах BRAF (50%), NRAS (20%), причем мутации NRAS характерны для опухолей на участках кожи, подверженных инсоляции. Активирующие мутации KIT выявляют в 20–30% случаев меланомы акральной или мукозальной локализации, а также в меланоме, возникшей в результате ультрафиолетового повреждения кожи.

Пембролизумаб представляет собой эффективный и безопасный препарат для терапии метастатической меланомы кожи. Он продемонстрировал эффективность как у больных, не получавших лечения по поводу метастатической меланомы, так и у предлеченных пациентов.

Остаются нерешенными вопросы относительно применения пембролизумаба в отдельных клинических группах. В настоящее время ведется большое количество исследований (таблица), которые посвящены изучению оптимальных сочетаний и последовательности применения пембролизумаба, а также уже имеющихся новых

перспективных лекарственных препаратов. Достижения современной фармакологии и онкологии, блестящий ренессанс иммуноонкологии уже изменили судьбы тысяч больных метастатической меланомой во всем мире, в том числе и в России. В связи с этим прогностические шкалы и индексы могут стать инструментом для подбора пациентов с оптимальным прогнозом на терапию блокаторами PD1. Однако следует помнить, что даже пациенты с плохим прогнозом, пусть и с меньшей вероятностью, могут получить пользу от проведения такой терапии.

В 2020 г. в РФ заболеваемость меланомой кожи составила 10 162 человека. Средний возраст заболевших оказался равным 61,9 года для обоих полов.

Смертность от меланомы кожи в России в 2020 г. составила 1597 мужчин и 1841 женщина. Однако за последние несколько лет отмечается снижение смертности от меланомы (среднегодовой прирост смертности составил -1,22% для обоих полов).

Клинический опыт применения персонализированного лечения различных злокачественных опухолей, в том числе и меланомы кожи, накоплен во многих медицинских учреждениях Москвы, в том числе и в Московском областном научно-исследовательском клиническом институте им. М.Ф. Владимирского.

В настоящей работе мы представляем собственный опыт длительного сохранения эффекта иммунотерапии пембролизумабом во второй линии лечения пациентки с меланомой кожи.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка К. 1947 г.р. (75 лет) находится под наблюдением онколога с мая 2018 г., когда при обследовании по месту жительства была выявлена меланома кожи левой голени. В НМНИЦ имени Н.Н. Блохина 15.05.2018 было выполнено широкое иссечение меланомы. По данным гистоморфологического исследования: узловая эпителиоидная пигментная меланома кожи; толщина по Бреслоу 5 мм, уровень инвазии по Кларку – 4. Окончательный диагноз установлен в мае 2018 г. – «меланома кожи левой голени pT4aN0M0, IIb стадия». Аджьювантное лечение не проводилось, с мая 2018 г. по апрель 2019 г. пациентка находилась под наблюдением районного онколога. В апреле 2019 г. на фоне стабильного общего удовлетворительного состояния пациентка отметила изменения в виде локального утолщения кожи и зону гиперемии вокруг послеоперационного рубца. Больная обратилась в НМНИЦ имени Н.Н. Блохина, где, учитывая подозрение на рецидив онкологического заболевания, 16.04.2019 выполнено широкое иссечение послеоперационного рубца с последующим гистологическим исследованием: в коже узел веретенноклеточной беспигментной меланомы с участками эпителиоидноклеточного строения. В качестве дообследования было проведено молекулярно-генетическое исследование, в результате которого выявлена V600E BRAF мутация. Также проведено УЗ-исследование паховых лимфоузлов и ПЭТ/КТ.

¹ European Commission Staff Working Document «Use of “-omics” technologies in the development of personalized medicine», Brussels, 25.10.2013, SWD (2013), 436 final. Available at: [https://ec.europa.eu/transparency/documentsregister/detail?ref=SWD\(2013\)436&lang=en](https://ec.europa.eu/transparency/documentsregister/detail?ref=SWD(2013)436&lang=en).

- **Таблица.** Завершенные клинические исследования пембролизумаба при меланоме кожи
 ● **Table.** Completed clinical trials with pembrolizumab in cutaneous melanoma

Исследование	KEYNOTE-001	KEYNOTE-002	KEYNOTE-006
Ссылка	[13]	[14, 15]	[16, 17]
Фаза	1	2	3
Доза пембролизумаба, мг/кг	2 и 10	2 и 10	10
Число больных в группе пембролизумаба	655	361 (180 + 181)	556 (279 + 277)
Препарат сравнения (да/нет)	Нет	ХТ (n = 179)	Ипилимумаб (n = 278)
Линия терапии	1 – 25% 2 и более – остальные	2 – 25,6% 3 и более – остальные	1 – 65–66% 2 – 33–34%
Мутация в гене BRAF	24%	23,3%	35%
Предшествующая терапия анти-BRAF	17%	25%	16–17%
Повышение ЛДГ выше ВГН	38%	43–40%	29–35%
Метастазы в головном мозге	8%	0%	8,2–9,7%
PDL > 1%	Не приведено	Не приведено	79,8–80,6%
Объективные ответы	33%	21–25%	36–37%
Полные ответы на лечение	8%	2–3%	12–13%
Частичные ответы на лечение		19–23%	
Время до ответа на лечение	Не приведено	Не приведено	Лечение 86–87 дней
Медиана ВБП	4 мес. / 14 мес. (1-я линия)	2,9 мес. (центр. пересмотр) и 5 мес. по оценке исследователями	5,5–4,1 мес.
Медиана ОВ	24,4/32,2 мес. (1-я линия)	14,7/13,4 мес. / 11,0 мес.	Не достигнута

При УЗ-исследовании паховых узлов выявлена гиперплазия слева. По данным ПЭТ/КТ от 20.05.2019: на момент исследования получены данные о наличии патологической ткани с гиперметаболической активностью 18F-ФДГ в сигмовидной кишке. Учитывая изменения, зафиксированные при выполнении ПЭТ/КТ, пациентке 02.06.2019 проведена колоноскопия, в ходе которой выявлен очаговый катаральный сигмоидит. По данным гистологического исследования от 08.06.2019: эрозивный слабоактивный колит.

Решением онкологического консилиума НМНИЦ имени Н.Н. Блохина от 24.08.2019 рекомендовано проведение I линии специального системного лечения по схеме: дабрафениб + траметиниб, однако в связи с отсутствием препарата по льготному обеспечению по месту жительства пациентке была начата таргетная терапия по схеме: вемурафениб в дозе 960 мг 2 раза в сут. в сочетании с кобинетинибом в дозе 60 мг в сут. На фоне таргетной терапии, которая продолжалась с 23.08.2019 по 01.12.2019, наблюдалось значительное ухудшение качества жизни пациентки: ECOG 2-3, отмечались слабость, периодические подъемы температуры тела до 39 градусов, дерматологическая токсичность 3-й степени, что потребовало редукции дозы препаратов вемурафениба до 480 мг в сут. Несмотря на редукцию дозы

вемурафениба, наблюдалось сохранение вышеуказанных нежелательных явлений, что стало причиной отмены проводимой таргетной терапии с 11.12.2019.

При контрольном исследовании ПЭТ/КТ от 17.12.2019 получены данные о наличии патологической ткани с гиперметаболической активностью 18F-ФДГ: в лимфатических узлах (общих подвздошных слева, наружных подвздошных с обеих сторон, в пресакральной клетчатке), что могло соответствовать проявлению рецидива основного заболевания. Изменения, зафиксированные на ПЭТ/КТ, были расценены как отрицательная динамика.

С декабря 2019 г. по январь 2020 г. специальная системная терапия не проводилась.

В феврале 2020 г. пациентка обратилась за помощью в КДЦ ГБУЗ МО МОНИКИ имени М.Ф. Владимирского в связи с прогрессирующим ухудшением общего состояния: беспокоили выраженная слабость, нетрудоспособна – больная с трудом передвигалась только с посторонней помощью, требовался постоянный патронаж, имело место снижение массы тела на 3 кг, ECOG 2.

Учитывая гистологическое строение опухоли, субъективное и объективное прогрессирование на фоне проведенной ранее таргетной терапии, 11.02.2020 пациентке была назначена II линия специальной системной терапии: иммунотерапия препаратом пембролизумаб в дозе 200 мг

1 раз в 3 нед. Через месяц от начала терапии пациентка отметила выраженное улучшение самочувствия и общего состояния: слабость не беспокоила, улучшился аппетит, начала самостоятельно передвигаться в пределах квартиры, наблюдалось увеличение массы тела на 2 кг, ECOG 1.

Далее, учитывая эпидемиологическую обстановку весной 2020 г., пациентка решила от контрольного рентгенологического исследования воздержаться.

Только через 4 мес. (июнь 2020 г.) от начала терапии пембролизумабом было проведено контрольное КТ-исследование органов грудной клетки, органов брюшной полости и малого таза, в ходе которого данных за отделенное метастазирование не было получено.

Через 7 мес. (01.09.2020) от начала терапии пембролизумабом было проведено контрольное ПЭТ/КТ-исследование в сравнении с данными от 17.12.2019: положительная динамика в виде разрешения гиперметаболической активности в лимфатических узлах (общих подвздошных слева, наружных подвздошных с обеих сторон, в пресакральной клетчатке).

Следующее контрольное ПЭТ/КТ-исследование было проведено через 11 мес. от начала терапии пембролизумабом (январь 2021 г.): при сравнении с исследованием от 01.09.2020 без отрицательной динамики, удерживался достигнутый ранее эффект.

Необходимо отметить, что в результате проводимого лечения имело место значительное улучшение качества жизни пациентки в виде выраженного улучшения самочувствия и общего состояния: больная не предъявляет жалоб, полностью обслуживает себя, ECOG 0, самостоятельно передвигается по квартире, пользуется общественным транспортом без сопровождения, самостоятельно приезжает на очередное введение иммунного препарата и контрольные осмотры, совершает длительные прогулки, улучшился аппетит, наблюдается увеличение массы тела на 7 кг.

Последнее ПЭТ/КТ-исследование 20.03.2022: достоверных ПЭТ/КТ данных о наличии активного неопластического процесса на момент исследования не получено.

К моменту написания статьи период наблюдения за пациенткой на фоне проводимой терапии пембролизумабом составил 29 мес.

В ходе проведения иммунотерапии и динамического наблюдения за пациенткой в течение 29 мес. проводился постоянный мониторинг самочувствия больной и опрос на предмет наличия нежелательных явлений. Никаких осложнений, нежелательных явлений, связанных с проводимой терапией, не было отмечено. Иммунотерапия продолжается по настоящее время.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, у пациентки получен эффект от длительного (29 мес.) применения пембролизумаба. Вторая линия специального системного лечения – иммунотерапия пембролизумабом – у ослабленной пациентки с прогрессированием заболевания на таргетной терапии, со статусом ECOG 2, сопровождалась значительным

улучшением качества жизни, улучшением общего состояния с изменением статуса по шкале ECOG с 2 до 0 баллов, полной социальной реабилитацией и выраженным клиническим эффектом с сохранением ответа в течение всего периода наблюдения.

В настоящее время в России появляются лекарственные препараты нового класса – модуляторы иммунологического синапса (МИС), наиболее эффективными среди которых являются блокаторы PD-1. Одним из первых представителей этого класса препаратов является пембролизумаб – эффективный противоопухолевый препарат, моноклональное антитело, которое блокирует сигнальную молекулу PD-1 (на цитотоксическом лимфоците), подавляющую противоопухолевый иммунный ответ. Совсем немного времени прошло с момента появления пембролизумаба на российском фармацевтическом рынке, однако совершенно ясно, что именно вопрос доступности лекарственного препарата и станет тем основным моментом, который может ограничивать его широкое применение.

Пембролизумаб может успешно применяться в первой и последующих линиях терапии метастатической меланомы кожи вне зависимости от наличия активирующих мутаций в гене BRAF и других молекулярных маркеров. Рекомендуемый режим применения в настоящее время – 2 мг/кг или 200 мг внутривенно каждые 3 нед. длительно до развития непереносимости или явного прогрессирования заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный клинический пример эффективного лечения рецидива меланомы кожи с использованием иммунотерапии свидетельствует о важности персонализированного подхода к терапии больных со злокачественными опухолями.

В литературе встречается несколько определений, касающихся персонализированной медицины, приведем лишь несколько наиболее распространенных:

1) по определению Коалиции персонализированной медицины: «Персонализированная медицина – использование новых методов молекулярной диагностики для увеличения эффективности ведения пациентов и определения их предрасположенности к тем или иным заболеваниям»;

2) по определению Президентского совета по науке и технологиям США: «Персонализированная медицина – модель оказания медицинской помощи, учитывающая индивидуальные характеристики каждого пациента»;

3) по определению Национального института рака США: «Персонализированная медицина – подход к медицинской практике, использующий информацию о генетических, биохимических, а также внешних, опосредованных средой факторов для профилактики, диагностики и лечения заболеваний».



Поступила / Received 22.09.2023
Поступила после рецензирования / Revised 17.10.2023
Принята в печать / Accepted 31.10.2023

Список литературы / References

1. Kimmel SE, French B, Kasner SE, Johnson JA, Anderson JL, Gage BF et al. A pharmacogenetic versus a clinical algorithm for warfarin dosing. *N Engl J Med*. 2013;369(24):2283–2293. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1310669>.
2. Rajkumar S, Watson IR. Molecular characterization of cutaneous melanoma: creating a framework for targeted and immune therapies. *Br J Cancer*. 2016;115(2):145–155. <https://doi.org/10.1038/bjc.2016.195>.
3. Кушлинский HE, Мазуренко HH, Немцова MB (ред.) *Молекулярно-генетические маркеры опухолей*. М.: Издательство ПАМН; 2016. С. 85–128. Режим доступа: <https://istina.fncrr.ru/collections/495536185/>.
4. Luke JJ, Rutkowski P, Queirolo P, Del Vecchio M, Mackiewicz J, Chiarion-Sileni V et al. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2022;399(10336):1718–1729. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00562-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00562-1).
5. Atkins MB, Lee SJ, Chmielowski B, Tahirani AA, Cohen GI, Truong T-G et al. Combination Dabrafenib and Trametinib Versus Combination Nivolumab and Ipilimumab for Patients With Advanced BRAF-Mutant Melanoma: The DREAMseq Trial-ECOG-ACRIN EA6134. *J Clin Oncol*. 2023;41(2):186–197. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01763>.
6. Ascierto PA, Mandalà M, Ferrucci PF, Rutkowski P, Guidoboni M, Arance Fernandez AM et al. LBA40 SECOMBIT: The best sequential approach with combo immunotherapy (ipilimumab/nivolumab) and combo target therapy (encorafenib/binimetinib) in patients with BRAF mutated metastatic melanoma: A phase II randomized study. *Ann Oncol*. 2021;32(5):S1316–S1317. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.2118>.
7. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Lao CD et al. Long-Term Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone Versus Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol*. 2022;40(2):127–137. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.02229>.
8. Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, Ascierto PA, Matamala L, Gutierrez EC et al. Relatlimab plus nivolumab versus nivolumab in first-line advanced melanoma. *N Engl J Med*. 2022;386:24–34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109970>.
9. Стroyковский ДЛ, Абрамов МЕ, Демидов ЛВ, Жукова НВ, Новик АВ, Орлова КВ и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи. *Злокачественные опухоли*. 2021;11(3s2-1):244–263. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-16>.
10. Stroyakovskiy DL, Abramov ME, Demidov LV, Zhukova NV, Novik AV, Orlova KV et al. Practical recommendations for the drug treatment of skin melanoma. *Malignant Tumors*. 2021;11(3s2-1):244–263. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2021-11-3s2-16>.
11. Larkin J, Sarnaik A, Chesney J, Khushalani N, Kirkwood J, Weber J et al. Lifileucel (LN-144), a cryopreserved autologous tumor infiltrating lymphocyte (TIL) therapy in patients with advanced melanoma: Evaluation of impact of prior anti-PD-1 therapy. *J Clin Oncol*. 2021;39(15 Suppl.):9505. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.9505.
12. Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P, Baurain J, Butler M, Schlaak M et al. Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. *N Engl J Med*. 2021;385(13):1196–1206. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2103485>.
13. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol*. 2015;33(17):1889–1894. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.56.2736>.
14. Ribas A, Ribas A, Hamid O, Daud A, Wolchok JD, Joshua AM et al. Three-year overall survival for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *J Clin Oncol*. 2016;34(15 Suppl.):9503. https://doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.9503.
15. Ribas A, Puzanov I, Dummer R, Schadendorf D, Hamid O, Robert C et al. Pembrolizumab versus investigator-choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma (KEYNOTE-002): a randomised, controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16(8):908–918. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00083-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00083-2).
16. Hamid O, Puzanov I, Dummer R, Schachter J, Daud A, Schadendorf D et al. Final overall survival for KEYNOTE-002: pembrolizumab (pembro) versus investigator-choice chemotherapy (chemo) for ipilimumab (ipi)-refractory melanoma. *Ann Oncol*. 2016;27(6 Suppl.):vi379–vi400. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw379.02>.
17. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2015;372(26):2521–2532. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1503093>.
18. Schachter J, Ribas A, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: Final overall survival analysis of KEYNOTE-006. *Lancet*. 2017;390(10105):1853–1862. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31601-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31601-X).

Информация об авторах:

Когония Лали Михайловна, д.м.н., профессор, профессор кафедры онкологии и торакальной хирургии, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; lali51@yandex.ru

Маркарова Екатерина Васильевна, к.м.н., врач-онколог хирургического отделения, доцент кафедры онкологии и торакальной хирургии факультета усовершенствования врачей, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; katemarkarova@mail.ru

Information about the authors:

Lali M. Kogoniya, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Oncology and Thoracic Surgery, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; lali51@yandex.ru

Ekaterina V. Markarova, Cand. Sci. (Med.), Oncologist of the Surgical Department, Associate Professor of the Department of Oncology and Thoracic Surgery, Faculty of Advanced Training for Physicians, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; katemarkarova@mail.ru