

Эффективность иммунотерапии у пациентов с метастатической меланомой

М.А. Лядова^{1,2}✉, dr.lyadova@gmail.com, Д.С. Федоринов^{1,3}, М.В. Носова¹, В.М. Тулейко¹, А.С. Орлова⁴, Д.А. Вознюк⁵,

К.В. Лядов⁶, В.Н. Галкин¹

¹ Городская клиническая онкологическая больница №1; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18а, стр. 7

² Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 654005, Россия, Новокузнецк, проспект Строителей, д. 5

³ Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

⁵ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

⁶ Московский центр восстановительного лечения; 121552, Россия, Москва, ул. Оршанская, д. 16, стр. 1

Резюме

Введение. Меланома – агрессивная форма злокачественного образования кожи, вызванная трансформацией меланоцитов в злокачественные клетки. В настоящее время иммунотерапия является одним из наиболее перспективных методов лечения, однако поиск наиболее оптимальных режимов терапии продолжается до сих пор.

Цель. Оценить эффективность и безопасность применения ингибиторов контрольных точек иммунитета (ИКТИ) у пациентов с метастатической меланомой.

Материалы и методы. В исследование включено 229 пациентов (114 мужчин и 115 женщин) в возрасте от 21 до 91 года, которые получали ИКТИ как в виде монотерапии ниволумабом ($n = 168$; 73,4%) и пембролизумабом ($n = 30$; 13,1%), так и в виде комбинированного лечения с использованием ниволумаба и ипилимумаба ($n = 31$; 13,5%). Объективный ответ опухоли на лечение регистрировался при наличии частичной или полной регрессии опухоли. Ответ опухоли на лечение определялся в соответствии с критериями iRECIST.

Результаты. Полная регрессия наблюдалась у 16,7, 15,9 и 8,7% пациентов, частичная – у 11,1, 11,4 и 17,4%, стабилизация была выявлена у 51,2, 50,0 и 34,8% и прогрессирование – у 21,0%, 22,7 и 39,1% пациентов, получающих 1-ю, 2-ю, 3-ю и более линии иммунотерапии соответственно. Медиана времени до ответа составила 3,14, 5,18 и 3,63 мес., медиана длительности ответа – 16,21, 8,96 и 30,15 мес. при 1-й, 2-й, 3-й и более линий иммунотерапии соответственно. Иммуноопосредованные нежелательные явления (ИоНЯ) 3–4-й степени наблюдались у 8 (3,5%) пациентов.

Выводы. иммунотерапия метастатической меланомы позволяет достичь высоких показателей объективного ответа и контроля над заболеванием (27,5 и 76,9% соответственно). Для данного метода лечения характерно незначительное количество ИоНЯ 3–4-й степени (3,5% по нашим данным), что свидетельствует о приемлемом профиле безопасности.

Ключевые слова: метастатическая меланома, иммунотерапия, ниволумаб, пембролизумаб, ипилимумаб, иммуноопосредованные нежелательные явления

Благодарности. Авторы выражают благодарность коллективу отделения онкологии №1 Московского центра восстановительного лечения: Е.С. Чернышовой, А.А. Космынину, Р.Р. Шакирову, Д.С. Шакировой, Т.Р. Эйнуллаевой, А.И. Текеевой, Я.В. Королевой, А.А. Площик, а также администратору отделения химиотерапии №1 Городской клинической онкологической больницы №1 Р. Блаженцевой.

Для цитирования: Лядова МА, Федоринов ДС, Носова МВ, Тулейко ВМ, Орлова АС, Вознюк ДА, Лядов КВ, Галкин ВН. Эффективность иммунотерапии у пациентов с метастатической меланомой. *Медицинский совет*. 2023;17(22):146–153. <https://doi.org/10.21518/ms2023-454>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy of immunotherapy in patients with metastatic melanoma

Marina A. Lyadova^{1,2}✉, dr.lyadova@gmail.com, Denis S. Fedorinov^{1,3}, Margarita V. Nosova¹, Veronika M. Tuleiko¹,

Aleksandra S. Orlova⁴, Dmitrii A. Vozniuk⁵, Konstantin V. Lyadov⁶, Vsevolod N. Galkin¹

¹ Moscow City Oncological Hospital No. 1; 18a, Bldg. 7, Zagorodnoe Shosse, Moscow, 117152, Russia

² Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Education – a branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 5, Stroiteley Ave., Novokuznetsk, 654005, Russia

³ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia

⁴ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

⁵ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

⁶ Moscow Treatment and Rehabilitation Center; 16, Bldg. 1, Orshanskaya St., Moscow, 121552, Russia

Abstract

Introduction. Melanoma is an aggressive form of skin cancer caused by the transformation of melanocytes into malignant cells. Currently, immunotherapy is one of the most promising treatment methods, but searching the most optimal treatment regimens is still ongoing.

Objective. To evaluate the effectiveness and safety of the use of immune checkpoint inhibitors (ICIs) in patients with metastatic melanoma.

Materials and methods. The study included 229 patients (114 men and 115 women) aged 21 to 91 years who received (ICIs) as nivolumab ($n = 168$; 73,4%) and pembrolizumab ($n = 30$; 13,1%) monotherapy, and combination of nivolumab and ipilimumab ($n = 31$; 13,5%). The objective response of the tumor to treatment was recorded in the presence of partial or complete regression of the tumor. The tumor response to treatment was determined in accordance with the iRECIST criteria.

Results. Complete regression was observed in 16.7, 15.9 and 8.7% of patients, partial – in 11.1, 11.4 and 17.4%, stabilization was detected in 51.2, 50.0 and 34.8% and progression – in 21.0, 22.7 and 39.1% of patients with first, second and third and more-line setting, respectively. The median response time was 3.14, 5.18 and 3.63 months, the median response duration was 16.21, 8.96 and 30.15 months in first, second and third and more-line setting, respectively. Grade 3–4 immuno-related adverse events (irAEs) were observed in 8 (3.5%) patients.

Conclusions. Immunotherapy of metastatic melanoma allows achieving high rates of objective response and disease control (27.5 and 76.9%, respectively). This method of treatment is characterized by an insignificant amount of grade 3–4 irAEs (3.5% according to our data), which indicates an acceptable safety profile.

Keywords: metastatic melanoma, immunotherapy, nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab, immune-related adverse events

Acknowledgments. The authors express their gratitude to the team of the Oncology Department No. 1 of the Moscow Center for Rehabilitation Treatment: E.S. Chernyshova, A.A. Kosmynin, R.R. Shakirov, D.S. Shakirova, T.R. Eynullaeva, A.I. Tekeeva, Ya.V. Koroleva, A.A. Ploschik, as well as the administrator of the chemotherapy department No. 1 of the City Clinical Oncology Hospital No. 1 R. Blazhentseva.

For citation: Lyadova MA, Fedorinov DS, Nosova MV, Tuleiko VM, Orlova AS, Vozniuk DA, Lyadov KV, Galkin VN. Efficacy of immunotherapy in patients with metastatic melanoma. *Meditinskij Sovet*. 2023;17(22):146–153. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2023-454>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Меланома – агрессивная форма злокачественного образования кожи, вызванная трансформацией меланоцитов (клеток, продуцирующих пигмент) в злокачественные клетки, являющаяся причиной большинства смертей, связанных с данным заболеванием [1]. Показатели заболеваемости меланомой растут: в 2018 г. в Европе занимала 5-е и 8-е место среди онкологических заболеваний с большим количеством новых случаев среди женщин и мужчин, что создает серьезную угрозу для здоровья населения во всем мире. Большинство опухолей обычно обнаруживается на коже, но также они могут быть обнаружены в глазах, ушах, желудочно-кишечном тракте и слизистых оболочках полости рта и половых органов [2].

Развитие иммунологии и иммунотерапии изменило подход к изучению и лечению метастатической меланомы [3, 4]. Меланома – это тип опухоли, который всегда возглавлял исследования в области иммунотерапии, потому что в большинстве случаев химиотерапия, которая была стандартом лечения до 2011 г. [5], была неэффективной в связи с тем, что иммунная система играет важную роль в регуляции данного онкологического заболевания [6]. Пациенты с прогрессирующей метастатической меланомой имеют иммунную толерантность к клеткам опухоли и ее микроокружению, благоприятному для прогрессирования заболевания, поскольку иммунный ответ здоровых клеток на опухоль подавлен.

Иммунотерапия помогает преодолеть это ингибиование иммунитета [4].

Цель – оценить эффективность и безопасность применения ингибиторов контрольных точек иммунитета (ИКТИ) у пациентов с метастатической меланомой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В данное ретроспективное исследование включено 229 пациентов (114 мужчин и 115 женщин) в возрасте от 21 до 91 года, которые проходили обследование и лечение в ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница №1 ДЗМ» и ООО «Московский центр восстановительного лечения».

Анализ результатов эффективности и безопасности ИКТИ проводился среди пациентов, которые соответствовали следующим критериям:

- возраст старше 18 лет;
- гистологически верифицированный диагноз: меланома кожи;
- ECOG оценка 0–3;
- наличие таргетных очагов (как минимум 1), поддающихся оценке по системе iRECIST1.1;
- ожидаемая продолжительность жизни не менее 12 нед.;
- отсутствие заболеваний ССС, ЖКТ, эндокринной системы, легких, систем печени и почек в стадии декомпенсации;
- согласие на обработку и использование персональных данных.

До начала ИТ всем пациентам, включенным в исследование, проводилось комплексное обследование с в/в контрастированием, включающее КТ органов грудной клетки (или рентгенография органов грудной клетки), КТ/МРТ органов брюшной полости (или УЗИ органов брюшной полости) или ПЭТ-КТ всего тела, МРТ органов малого таза (при необходимости), МРТ головного мозга (при необходимости до начала лечения, а далее каждые 6 мес. или при наличии признаков вторичного поражения головного мозга).

Перед каждым введением ИКТИ врачом-онкологом проводилось измерение основных показателей жизненных функций (артериальное давление, частота сердечных сокращений и дыхательных движений), анализировались данные общего (с подсчетом количества тромбоцитов и лейкоцитарной формулы) и биохимического (общий белок, альбумин, щелочная фосфатаза, амилаза, АСТ, АЛТ, билирубин общий, прямой билирубин, креатинин, глюкоза, мочевина, мочевая кислота, калий, натрий, кальций, С-реактивный белок, ЛДГ) анализов крови, общего анализа мочи. Один раз в месяц анализировались результаты ЭКГ-исследования, один раз в 3 мес. – ЭХО-КГ и функция щитовидной железы (свободный тироксин, свободный трийодтиронин, тиреотропный гормон).

Клинико-эпидемиологическая характеристика изученной когорты представлена в табл. 1. Все пациенты страдали распространенными формами заболевания (IV ст.), у большинства (70,7%) больных лечение проводилось в рамках 1-й линии терапии. ИКТИ назначались во 2-й линии 19,2% пациентам, в 3-й и последующих линиях лечения – 10,1% пациентов. Ослабленное (ECOG 2–3) состояние на момент начала лечения отмечено только у 18 (7,9%) больных.

Стадирование и наблюдение за пациентами в процессе лечения проводилось в соответствии с клиническими рекомендациями с использованием компьютерной и/или магнитно-резонансной томографии, а также ПЭТ-КТ. Оценка эффективности проводилась каждые 3 мес. лечения или при наличии клинических признаков прогрессирования заболевания с помощью вышеуказанных

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. Оценка иммуноопосредованных нежелательных явлений (ИоНЯ) проводилась с использованием шкалы токсичности CTCAE v.5.0.

Пациенты чаще всего получали монотерапию ниволумабом – 168 (73,4%). Также были назначены такие виды иммунотерапии, как пембролизумаб – 30 (13,1%), комбинированная терапия с использованием ниволумаба и ипилимумаба – 31 (13,5%).

Для статистической обработки результатов применяли программу SPSS 23. Описание данных осуществлялось с помощью стандартной дескриптивной статистики в зависимости от типа данных и особенностей распределения имеющихся переменных. Анализ данных проводился с помощью методов параметрической и непараметрической статистики. Межгрупповые различия считали значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Эффективность иммунотерапии

Эффект ИТ был оценен у всех пациентов, включенных в исследование (табл. 2). Полная регрессия наблюдалась у 36 (15,7%) пациентов, частичная – у 27 (11,8%), стабилизация была выявлена у 113 (49,3%) и прогрессирование – у 53 (23,1%). Частота объективного ответа по системе RECIST 1.1 составила 27,5%, а контроля над заболеванием удалось достигнуть в 76,9% случаев (табл. 2).

У пациентов, которым была назначена монотерапия ИКТИ ($n=198$), объективный ответ наблюдался в 29,3% ($n = 58$) случаев (полный ответ – 17,7%, частичный – 11,6%), стабилизация – в 47,5% ($n = 94$) и прогрессирование заболевания – в 23,2% ($n = 46$). У пациентов,

Таблица 1. Характеристика пациентов

Table 1. Patient characteristics

Характеристики заболевания	Линии иммунотерапии			Всего (n = 229)
	1-я (n = 162)	2-я (n = 44)	3-я и более (n = 23)	
Средний возраст, лет (мин–макс)	62,23 ± 14,6 21–91	63,25 ± 11,4 36–82	55,83 ± 12,7 29–75	64,0 ± 14,0 21–91
Пол:				
• мужской	77 (47,5%)	27 (61,4%)	10 (43,5%)	114 (49,8%)
• женский	85 (52,5%)	17 (38,6%)	13 (56,5%)	115 (50,2%)
Органы с метастазами (≥2)	60 (37,0%)	18 (40,9%)	9 (39,1%)	87 (38,0%)
Статус ECOG				
• 0	41 (25,3%)	10 (22,7%)	5 (21,7%)	56 (24,5%)
• 1	110 (67,9%)	30 (68,2%)	15 (65,2%)	155 (67,7%)
• 2	9 (5,6%)	3 (6,8%)	3 (13,1%)	15 (6,6%)
• 3	2 (1,2%)	1 (2,3%)	-	3 (1,3%)

■ Таблица 2. Эффективность иммунотерапии
■ Table 2. The efficacy of immunotherapy

Ответ	Линии иммунотерапии			Всего (n = 229)
	1-я (n = 162)	2-я (n = 44)	3-я и более (n = 23)	
Полная регрессия	27 (16,7%)	7 (15,9%)	2 (8,7%)	36 (15,7%)
Частичная регрессия	18 (11,1%)	5 (11,4%)	4 (17,4%)	27 (11,8%)
Стабилизация	83 (51,2%)	22 (50,0%)	8 (34,8%)	113 (49,3%)
Прогрессирование болезни	34 (21,0%)	10 (22,7%)	9 (39,1%)	53 (23,1%)
Контроль над заболеванием, %	128 (79,0%)	34 (77,3%)	14 (60,9%)	176 (76,9%)
Медиана времени до ответа, мес. (мин–макс)	3,14 (2,04–11,54)	5,18 (2,20–19,33)	3,63 (2,79–4,47)	3,62 (2,04–19,33)
Медиана наблюдения, мес. (мин–макс)	19,08 (9,30–41,33)	14,99 (10,36–42,8)	33,78 (31,17–36,39)	19,27 (9,3–42,8)
Медиана длительности ответа, мес. (мин–макс)	16,21 (3,78–38,6)	8,96 (0,85–34,9)	30,15 (28,4–31,9)	16,2 (0,85–38,6)

которым была назначена двойная терапия, объективный ответ наблюдался в 16,1% (n = 5) случаев (полный ответ – 3,2% (n = 1), частичный – 12,9% (n = 4)), у большинства пациентов отмечалась стабилизация заболевания – 61,3% (n = 19) и прогрессирование – у 22,6% (n = 7) пациентов.

На рисунке представлена общая выживаемость пациентов с метастатической меланомой, которая составила 39,72 мес. (95% ДИ, 35,57–44,78).

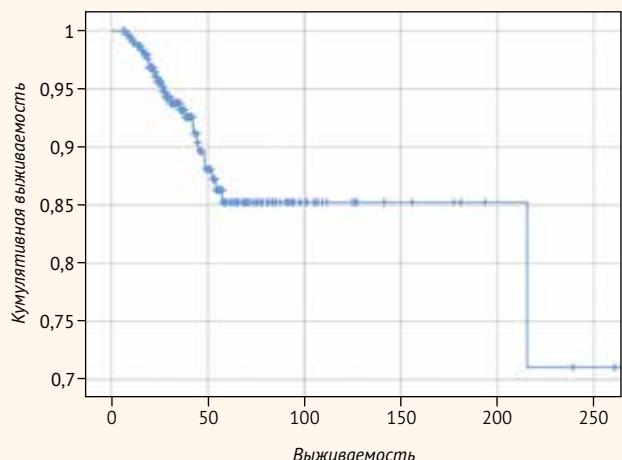
Время до прогрессирования составило 11,2 мес. (95% ДИ, 8,61–15,95 мес.).

Анализ безопасности

Частоту иммуноопосредованных нежелательных явлений (ИоНЯ) удалось отследить у всех пациентов. Большинство из эффектов были 1–2-й степени, тогда как НЯ 3–4-й степени наблюдались лишь у 8 (3,5%) пациентов (табл. 3).

■ Рисунок. Кривая выживаемости пациентов с метастатической меланомой

■ Figure. Survival curve for patients with metastatic melanoma



- Пациенты с метастатической меланомой
- + Пациенты с метастатической меланомой цензурированные

ОБСУЖДЕНИЕ

Метастатическая меланома кожи представляет собой одно из наиболее агрессивных злокачественных новообразований кожи, которое плохо поддается имеющимся на данный момент методам терапии, в связи с чем поиск новых препаратов и их комбинаций, позволяющих улучшить показатели выживаемости, имеет колоссальное значение в онкологии. В настоящее время иммунотерапия является одним из наиболее перспективных методов лечения, использование которого позволило добиться более благоприятных результатов в лечении данной когорты пациентов. Однако поиск оптимальных режимов терапии продолжается до сих пор [7].

Одним из наиболее ранних масштабных исследований эффективности иммунотерапии при метастатической меланоме было MDX010-20, которое представляло собой плацебо-контролируемое рандомизированное исследование с участием 676 пациентов с ранее леченной неоперабельной или метастатической меланомой, получавших ипилимумаб 3 мг/кг в комбинации с пептидной вакциной gp100 либо только gp100. Медиана общей выживаемости (OB) была значительно выше при применении ипилимумаба в сочетании с gp100 по сравнению с приемом только gp100 (10,0 против 6,4 мес.; отношение рисков (HR) = 0,68; p < 0,001) и при монотерапии ипилимумабом по сравнению с приемом только gp100 (10,1 против 6,4 мес.; HR = 0,66; p = 0,003) [8]. Последующий анализ этого исследования показал, что выживаемость составила 25% как через 2, так и через 3 года для пациентов, получавших только ипилимумаб [9]. В исследовании CA184-024 сочетание дакарбазина с ипилимумабом (10 мг/сут) сравнивали с применением только дакарбазина у ранее не получавших лечения пациентов с прогрессирующей меланомой. Показатели OB были выше при использовании комбинации через 1 год (47,3 против 36,3%), 2 года (28,5 против 17,9%) и 3 года (20,8% против 12,2%) (HR для смерти = 0,72; p < 0,001) [10]. Самые

Таблица 3. Частота ИоНЯ на фоне иммунотерапии у обследованных пациентов

Table 3. Frequency of immune-related adverse events associated with immunotherapy in the examined patients

ИоНЯ	Степень	Линии иммунотерапии			Всего (n = 229)
		1-я (n = 162)	2-я (n = 44)	3-я и более (n = 23)	
Астения и усталость	1-2-я	75 (46,3%)	6 (13,6%)	8 (34,8%)	89 (38,9%)
	3-4-я	1 (0,62%)	-	-	1 (0,4%)
Поражение ЖКТ	1-2-я	28 (17,3%)	7 (15,9%)	3 (13,0%)	38 (16,6%)
	3-4-я	2 (1,23%)	-	-	2 (0,9%)
Поражение кожи	1-2-я	27 (16,7%)	9 (20,5%)	4 (17,4%)	40 (17,5%)
	3-4-я	-	-	-	-
Эндокринологические нарушения	1-2-я	16 (9,9%)	3 (6,8%)	2 (8,7%)	21 (9,2%)
	3-4-я	-	-	-	-
Пульмонит	1-2-я	29 (17,9%)	2 (4,5%)	2 (8,7%)	33 (14,4%)
	3-4-я	-	-	-	-
Неврологические нарушения	1-2-я	20 (12,3%)	3 (6,8%)	2 (8,7%)	25 (10,9%)
	3-4-я	-	-	-	-
Гепатотоксичность	1-2-я	5 (3,1%)	1 (2,3%)	-	6 (2,6%)
	3-4-я	3 (1,85%)	1 (2,3%)	1 (4,3%)	5 (2,2%)
Поражение почек	1-2-я	7 (4,3%)	1 (2,3%)	-	8 (3,5%)
	3-4-я	-	-	-	-
Суставной синдром	1-2-я	1 (0,62%)	-	-	1 (0,4%)
	3-4-я	-	-	-	-
Нарушение показателей крови	1-2-я	93 (57,4%)	25 (56,8%)	12 (52,2%)	130 (56,8%)
	3-4-я	-	-	-	-
Другие	1-2-я	26 (16,0%)	3 (6,8%)	5 (21,7%)	34 (14,8%)
	3-4-я	-	-	-	-

последние данные этого исследования показывают, что выживаемость через 5 лет у пациентов, получавших комбинацию ипилимумаба с дакарбазином, была в 2 раза выше, по сравнению с теми, кто получал только дакарбазин (18,2 против 8,8%; $p = 0,002$) [11]. Объединенный анализ данных 1861 пациента в 12 исследованиях ипилимумаба показал, что медиана ОВ составила 11,4 мес., при этом 22% пациентов были живы через 3 года, а у большинства после этого сохранялась ремиссия с последующим наблюдением до 10 лет [12].

В исследовании CheckMate 037 объективного ответа удалось достигнуть 31,7% пациентов [13], что сопоставимо с результатами, полученными в нашем исследовании (27,5%).

Анализ исследования фазы I ниволумаба показал 1-, 2- и 3-летнюю выживаемость 63,48 и 41% соответственно,

а медиана ОВ составила 17,3 мес. для пациентов с тяжелой не леченной меланомой ($n = 107$) [14]. Аналогичным образом объединенный анализ 411 пациентов, получавших пембролизумаб в исследовании I фазы, показал 1-летнюю ОВ 69%. В исследовании фазы III пациентов, ранее получавших ипилимумаб, частота объективного ответа (ЧОО) составила 32% у пациентов, рандомизированных в группу ниволумаба (3 мг/кг), и 11% у пациентов, получавших химиотерапию; данные по ОВ не были окончательными на момент проведения анализа [13]. У пациентов с ранее не леченной метастатической меланомой без мутации BRAF ниволумаб (3 мг/кг) значительно улучшал ОВ по сравнению с дакарбазином (HR для смерти = 0,42; $p < 0,001$) [15]. Уровень ОВ через 1 год для ниволумаба по сравнению с дакарбазином составил 72,7 против 42,1%; медиана ОВ не была достигнута

в группе ниволумаба и составила 10,8 мес. в группе дакарбазина. Исследование было прекращено досрочно после промежуточного анализа, чтобы пациенты, получавшие дакарбазин, могли быть переведены на ниволумаб.

В исследовании III фазы сравнивалась эффективность 2 разных режимов дозирования пембролизумаба (10 мг/кг) и ипилимумаба (3 мг/кг) при метастатической меланоме. Различия между обоими режимами пембролизумаба и ипилимумаба оказались достоверными ($HR=0,58$; $p < 0,001$). Однолетняя ОВ также была в пользу пембролизумаба и составила для пембролизумаба 2 нед., пембролизумаба 3 нед. и ипилимумаба 74,1, 68,4 и 58,2% соответственно ($HR = 0,63$ и $HR = 0,69$; $p = 0,0005$ и $p = 0,0036$). Частота ответов при назначении пембролизумаба каждые 2 нед. была 33,7%, каждые 3 нед. – 32,9%, в сравнении с 11,9% для ипилимумаба (все различия $p < 0,001$). Эффективность между 2 режимами пембролизумаба статистически не отличалась; медиана ОВ не была достигнута ни в одной группе. Пембролизумаб показал положительный эффект во всех проанализированных подгруппах, за исключением пациентов с PD-L1-негативными опухолями [10].

В отличие от клинических исследований, в которых использовался RECIST v1.1 [13], мы использовали критерии iRECIST v1.1, что может частично объяснять различия наших результатов с результатами других исследований.

В исследовании Н.В. Жуковой и соавт. в 2022 г. было показано, что 6-летняя выживаемость без прогрессирования у 12 пациентов, включенных в данное исследование, составила 40% (медиана 64 мес.), 6-летняя ОВ – 50% (медиана 64 мес.) [16].

Большинство нежелательных явлений, связанных с ИКТИ, обратимы и имеют легкую или умеренную степень тяжести, однако также могут возникать серьезные ИоНЯ и редко летальные исходы. Причем НЯ при применении ипилимумаба несколько выше, чем для ниволумаба [13, 15]; частота НЯ для ипилимумаба также может быть выше, чем зарегистрированная для пембролизумаба, однако данные исследования фазы III с использованием одобренной дозы пембролизумаба (2 мг/кг) отсутствуют. Зарегистрированная частота НЯ любой степени или НЯ 3–4-й степени, связанных с лечением, варьируется от 73 до 86% и от 20 до 27% соответственно для ипилимумаба [8, 15], а также от 59 до 82% и от 9 до 16% соответственно для ниволумаба [13, 15]. При дозировке пембролизумаба 10 мг/кг зарегистрированная частота любых НЯ, связанных с лечением, составила 76%, а НЯ степени 3–4 – 12% [17].

В исследовании Y. Wang et al. в 2019 г. у 2 из 3 пациентов, получавших анти-PD-1, было обнаружено по крайней мере одно ИоНЯ, а у 1 из 7 пациентов наблюдалось одно ИоНЯ 3-й степени [18]. Частой побочной реакцией является утомляемость (16–24%), которая представляет собой наиболее распространенное ИоНЯ 3-й степени [4]. Другими частыми побочными реакциями являются сыпь (17%), зуд (13%), диарея (13%) и тошнота (12%).

Большая часть регистрируемых ИоНЯ легкой или средней степени тяжести (1-й или 2-й степени) [19].

В нашей работе частота ИоНЯ 3–4-й степени была ниже, чем в большинстве исследований. Например, в исследовании Е.М. Анохиной, в которое было включено 96 пациентов с метастатической меланомой, частота ИоНЯ 3–4-й степени составила 19% [20], а в исследовании CheckMate 037 – 5% [13].

Таким образом, для того чтобы пациенты могли получить максимальную пользу от иммунотерапевтических препаратов, решающее значение имеет быстрое выявление и лечение ИоНЯ, большинство которых обратимы при соответствующем лечении и не препятствуют продолжению иммунотерапии при метастатической меланоме. По мере разработки большего количества ИКТИ и других иммунотерапевтических средств возможности для комбинированной или последовательной терапии будут быстро увеличиваться. Следовательно, динамичная и развивающаяся область иммунотерапии меланомы будет по-прежнему актуальна с точки зрения оптимального ведения пациентов в обозримом будущем.

Одной из сильных сторон проведенного нами исследования является то, что данные представлены на основании результатов лечения пациентов в реальной клинической практике. Так, в отличие от большинства клинических исследований, наши пациенты получали ИТ не только на начальных этапах, но и в 3 и более линиях ИТ. Таким образом, все пациенты в проведенном исследовании получали активное лечение, наблюдались через регулярные промежутки времени, а информация о токсичности собиралась одинаковым образом. Насколько нам известно, в нашей работе охарактеризована самая крупная когорта пациентов с метастатической меланомой в реальной клинической практике в российской популяции на настоящее время.

Очевидным ограничением настоящего исследования является его ретроспективный дизайн.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в ходе нашего исследования результаты позволяют говорить о том, что двойная комбинация имеет клинические преимущества над моноиммунотерапией: частота контроля над заболеванием составила 77,4% в группе комбинированной иммунотерапии и 76,8% в группе моноиммунотерапии. Следует отметить, что в нашем исследовании мы получили несколько отличные данные в частоте объективных ответов по сравнению с рандомизированными клиническими исследованиями и другими опубликованными данными. По нашему мнению, данное расхождение обусловлено тем, что количество пациентов на комбинированной терапии было значительно меньше ($n = 31$) в сравнении с моноиммунотерапией ($n = 198$), также следует заметить, что значительное число пациентов получали двойную иммуноонкологическую терапию во 2-й и последующих линиях. Большинство пациентов этой группы были сильно предлечены, получив в предшествующих линиях терапии как iBRAF/iMEK, так

и ИНФ-терапию. Однако высокая частота стабилизации патологического процесса, в т. ч. и по интракраниальным метастазам (были у 6 пациентов), на двойной иммунотерапии (61,3%) по сравнению с моноиммунотерапией (47,5%) с уверенностью позволяет говорить о важности комбинированной иммунотерапии в клинической практике. Нам представляется интересным для клинической практики тот момент, что пациенты, получавшие комбинацию ИО препаратов в 3-й и последующих линиях терапии, имели самую продолжительную медиану длительности ответа (30,15 мес.). Основываясь на полученных данных, следует рассматривать комбинированную иммунотерапию как

наиболее эффективную для пациентов с метастатической меланомой.

Иммунотерапия метастатической меланомы позволяет достичь высоких показателей объективного ответа и контроля над заболеванием (27,5 и 76,9% соответственно). Для данного метода лечения характерно незначительное количество ИоНЯ 3–4-й степени (3,5% по нашим данным), что свидетельствует о приемлемом профиле безопасности.

Поступила / Received 16.10.2023
Поступила после рецензирования / Revised 08.11.2023
Принята в печать / Accepted 13.11.2023



Список литературы / References

- Swetter SM, Tsao H, Bichakjian CK, Curiel-Lewandrowski C, Elder DE, Gershenwald JE et al. Guidelines of care for the management of primary cutaneous melanoma. *J Am Acad Dermatol.* 2019;80(1):208–250. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2018.08.055>.
- Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Dyba T, Randi G, Bettio M et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: Estimates for 40 countries and 25 major cancers in 2018. *Eur J Cancer.* 2018;103:356–387. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.07.005>.
- Владимирова ЛЮ, Теплякова МА, Попова ИЛ, Абрамова НА, Тихановская НМ, Льянова АА и др. Современные аспекты иммунотерапии ингибиторами контролльных точек при меланоме. *Медицинский алфавит.* 2022;26:35–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-26-35-40>. Vladimirova LYu, Tepljakova MA, Popova IL, Abramova NA, Tikhonovskaya NM, Lianova AA et al. Modern aspects of immunotherapy with checkpoint inhibitors in melanoma. *Medical Alphabet.* 2022;26:35–40. (In Russ.) <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-26-35-40>.
- Rallu M, Botticelli A, Visconti IC, Angeletti D, Fiore M, Marchetti P et al. Immunotherapy in the Treatment of Metastatic Melanoma: Current Knowledge and Future Directions. *J Immunol Res.* 2020;2020:9235638. <https://doi.org/10.1155/2020/9235638>.
- Ascierto PA, Capone M, Grimaldi AM, Mallardo D, Simeone E, Madonna G et al. Proteomic test for anti-PD-1 checkpoint blockade treatment of metastatic melanoma with and without BRAF mutations. *J Immunother Cancer.* 2019;7(1):91. <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0569-1>.
- Jenkins RW, Fisher DE. Treatment of Advanced Melanoma in 2020 and Beyond. *J Invest Dermatol.* 2021;141(1):23–31. <https://doi.org/10.1016/j.jid.2020.03.943>.
- Проценко СА, Имянитов ЕН, Семенова АИ, Латипова ДХ, Новик АВ, Юрлов ДО, Оганесян АР. Современная комбинированная таргетная и иммунотерапия метастатической меланомы кожи. *Медицинский совет.* 2020;20:54–61. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-20-54-61>. Protsenko SA, Imanitov EN, Semenova AI, Latipova DKh, Novik AV, Yurlov DO, Oganesyan AP. Modern combined targeted and immunotherapy of metastatic skin melanoma. *Meditinskiy Sovet.* 2020;20:54–61. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2020-20-54-61>.
- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010;363:711–723. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1003466>.
- McDermott D, Haanen J, Chen T, Lorigan P, O'Day S. Efficacy and safety of ipilimumab in metastatic melanoma patients surviving more than 2 years following treatment in a phase III trial (MDX010-20). *Ann Oncol.* 2013;24(10):2694–2698. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt291>.
- Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2011;364(26):2517–2526. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1104621>.
- Maio M, Grob JJ, Aamdal S, Bondarenko I, Robert C, Thomas L et al. Five-year survival rates for treatment-naïve patients with advanced melanoma who received ipilimumab plus dacarbazine in a phase III trial. *J Clin Oncol.* 2015;33(10):1191–1196. <https://doi.org/10.1200/JCO.2014.56.6018>.
- 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>.
- Weber JS, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA-4 treatment (CheckMate 037): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(4):375–384. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)70076-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)70076-8).
- McDermott DF, Kluger HM, Sznoł M, Carvajal RD, Lawrence DP, Topalian L et al. Long-term survival of ipilimumab-naïve patients (pts) with advanced melanoma (MEL) treated with nivolumab (anti-PD-1, BMS-936558, ONO-4538) in a phase I trial. *Ann Oncol.* 2014;25(4):iv374–iv393. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu344.4>.
- Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med.* 2015;372(4):320–330. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1412082>.
- Жукова НВ, Антимоник НЮ, Орлова РВ, Беляк НП, Кутукова СИ, Калединя ЕА, Малкова АМ. Иммунотерапия метастатической меланомы: опыт шестилетнего наблюдения. *Эффективная фармакотерапия.* 2022;18(17):18–21. (In Russ.) Режим доступа: [https://umedpr.ru/articles/immunoterapiya_metastaticheskoy_melanomy_opty_shestiletnego_nablyudeniya](https://umedpr.ru/articles/immunoterapiya_metastaticheskoy_melanomy_opty_shestiletnego_nablyudeniya.html?forgot_password=yes&ELEMENT_CODE=immunoterapiya_metastaticheskoy_melanomy_opty_shestiletnego_nablyudeniya). Zhukova NV, Antimonik NYu, Orlova RV, Belyak NP, Kutukova SI, Kaledina YeA, Malkova AM. Immunotherapy of metastatic melanoma: six-year follow-up experience. *Effective Pharmacotherapy.* 2022;18(17):18–21. (In Russ.) Available at: [https://umedpr.ru/articles/immunoterapiya_metastaticheskoy_melanomy_opty_shestiletnego_nablyudeniya](https://umedpr.ru/articles/immunoterapiya_metastaticheskoy_melanomy_opty_shestiletnego_nablyudeniya.html?forgot_password=yes&ELEMENT_CODE=immunoterapiya_metastaticheskoy_melanomy_opty_shestiletnego_nablyudeniya).
- 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>.
- Wang Y, Zhou S, Yang F, Qi X, Wang X, Guan X et al. Treatment-Related Adverse Events of PD-1 and PD-L1 Inhibitors in Clinical Trials: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2019;5(7):1008–1019. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.0393>.
- Tawbi HA, Schadendorf D, Lipsky EJ, Ascierto PA, Matamala L, Castillo Gutiérrez E et al. Relatlimab and Nivolumab versus Nivolumab in Untreated Advanced Melanoma. *N Engl J Med.* 2022;386(1):24–34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2109970>.
- Анохина ЕМ, Новик АВ, Проценко СА, Балдуева ИА, Семиглазова ТЮ, Семенова АИ и др. Применение ипилимумаба у больных диссеминированной меланомой в рамках программы расширенного доступа: опыт ФГБУ «НМИЦ онкологии им. И.И. Петрова» Минздрава России. *Вопросы онкологии.* 2018;64(3):388–393. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/primenie-ipilimumaba-u-bolnyh-disseminirovannoy-melanomoy-v-ramkah-programmy-rasshirennogo-dostupa-opty-fgbu-nmits-onkologii-im-i>. Anokhina EM, Novik AV, Protsenko SA, Baldueva IA, Semiglazova TYu, Semenova AI et al. Ipilimumab in patients with disseminated melanoma: the N.N. Petrov national medical research center of oncology expanded access program experience. *Voprosy Onkologii.* 2018;64(3):388–393. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/primenie-ipilimumaba-u-bolnyh-disseminirovannoy-melanomoy-v-ramkah-programmy-rasshirennogo-dostupa-opty-fgbu-nmits-onkologii-im-i>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – М.А. Лядова, Д.С. Федоринов

Концепция и дизайн исследования – М.А. Лядова

Написание текста – Д.С. Федоринов, А.С. Орлова

Сбор и обработка материала – М.А. Лядова, Д.С. Федоринов, М.В. Носова, В.М. Тулейко

Обзор литературы – **Д.С. Федоринов**

Перевод на английский язык – **А.С. Орлова**

Анализ материала – **Д.С. Федоринов, А.С. Орлова**

Статистическая обработка – **А.С. Орлова, Д.А. Вознюк**

Редактирование – **К.В. Лядов**

Утверждение окончательного варианта статьи – **М.А. Лядова, К.В. Лядов, В.Н. Галкин**

Contribution of authors:

Concept of the article – Marina A. Lyadova, Denis S. Fedorinov

Study concept and design – Marina A. Lyadova

Text development – Denis S. Fedorinov, Aleksandra S. Orlova

Collection and processing of material – Marina A. Lyadova, Denis S. Fedorinov, Margarita V. Nosova, Veronika M. Tuleiko

Literature review – Denis S. Fedorinov

Translation into English – Aleksandra S. Orlova

Material analysis – Denis S. Fedorinov, Aleksandra S. Orlova

Data analysis – Aleksandra S. Orlova, Dmitrii A. Vozniuk

Editing – Konstantin V. Lyadov

Approval of the final version of the article – Marina A. Lyadova, Konstantin V. Lyadov, Vsevolod N. Galkin

Информация об авторах:

Лядова Марина Александровна, к.м.н., заведующая химиотерапевтическим отделением №1, Городская клиническая онкологическая больница №1; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18а, стр. 7; Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей – филиал Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования; 654005, Россия, Новокузнецк, проспект Строителей, д. 5; <https://orcid.org/0000-0002-9558-5579>; dr.lyadova@gmail.com

Федоринов Денис Сергеевич, врач-онколог отделения химиотерапии №1, Городская клиническая онкологическая больница №1; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18а, стр. 7; Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования; 125993, Россия, Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1, стр. 1; <https://orcid.org/0000-0001-5516-7367>; deni_fe@mail.ru

Носова Маргарита Владимировна, врач-онколог отделения химиотерапии №1, Городская клиническая онкологическая больница №1; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18а, стр. 7; <https://orcid.org/0009-0003-0622-2528>; nosovamargarita13@gmail.com

Тулейко Вероника Мячеславовна, врач-онколог отделения химиотерапии №1, Городская клиническая онкологическая больница №1; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18а, стр. 7; <https://orcid.org/0009-0001-4913-7601>; veronikatuleiko@gmail.com

Орлова Александра Сергеевна, к.м.н., доцент, доцент кафедры патологии человека Института биодизайна и моделирования сложных систем Научно-технологического парка биомедицины, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0001-9725-7491>; orlovaas@yandex.ru

Вознюк Дмитрий Александрович, ассистент кафедры молекулярной биологии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-1331-8053>; dmitriy.voznyuk@gmail.com

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

Галкин Всеволод Николаевич, д.м.н., профессор, главный врач, Городская клиническая онкологическая больница №1; 117152, Россия, Москва, Загородное шоссе, д. 18а, стр. 7; <https://orcid.org/0000-0002-6619-6179>; vsgalkin@gmail.com

Information about authors:

Marina A. Lyadova, Cand. Sci. (Med.), Head of the Chemotherapy Department, Moscow City Oncological Hospital No. 1; 18a, Bldg. 7, Zagorodnoe Shosse, Moscow, 117152, Russia; Novokuznetsk State Institute for Postgraduate Medical Education – a branch of the Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 5, Stroiteley Ave., Novokuznetsk, 654005, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9558-5579>; dr.lyadova@gmail.com

Denis S. Fedorinov, Medical Oncologist, Moscow City Oncological Hospital No. 1; 18a, Bldg. 7, Zagorodnoe Shosse, Moscow, 117152, Russia; Russian Medical Academy of Continuous Professional Education; 2/1, Bldg. 1, Barrikadnaya St., Moscow, 125993, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5516-7367>; deni_fe@mail.ru

Margarita V. Nosova, Medical Oncologist, Moscow City Oncological Hospital No. 1; 18a, Bldg. 7, Zagorodnoe Shosse, Moscow, 117152, Russia; <https://orcid.org/0009-0003-0622-2528>; nosovamargarita13@gmail.com

Veronika M. Tuleiko, Medical Oncologist, Moscow City Oncological Hospital No. 1; 18a, Bldg. 7, Zagorodnoe Shosse, Moscow, 117152, Russia; <https://orcid.org/0009-0001-4913-7601>; veronikatuleiko@gmail.com

Aleksandra S. Orlova, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Human Pathology Department Biodesign and Complex System Modeling Institution of Science at the Technology Park of Biomedicine, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-9725-7491>; orlovaas@yandex.ru

Dmitrii A. Voznyuk, Assistant Professor at the Department of Molecular Biology, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1331-8053>; dmitriy.voznyuk@gmail.com

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

Vsevolod N. Galkin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief, Moscow City Oncological Hospital No. 1; 18a, Bldg. 7, Zagorodnoe Shosse, Moscow, 117152, Russia, <https://orcid.org/0000-0002-6619-6179>; vsgalkin@gmail.com