BY-NC-ND

https://doi.org/10.21518/ms2024-515

Клинический случай / Clinical case

Клинический пример эффективности ингибитора антиPD-1 (пролголимаб) при лечении метастатической меланомы

П.В. Голубев[1]✉, golubev194@gmail.com, **Т.И. Дешкина**[2], **Л.В. Болотина**[2], **Е.С. Кузьмина**[1], **С.А. Голубева**[2], **И.А. Покатаев**[1], **В.Н. Галкин**[1]

[1] Городская клиническая больница имени С.С. Юдина; 115446, Россия, Москва, Коломенский проезд, д. 4

[2] Московский научный исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3

Резюме

Меланома кожи является одним из наиболее агрессивных злокачественных новообразований. До недавнего времени развитие метастатической болезни при меланоме ассоциировалось с крайне негативным прогнозом: медиана общей выживаемости для данной категории пациентов составляла не более 7–8 мес. Благодаря совершенствованию лечебных подходов удалось добиться значимого увеличения продолжительности жизни больных нерезектабельным и метастатическим процессом. В настоящее время для лечения метастатической или нерезектабельной меланомы кожи доступно несколько вариантов таргетной и иммунотерапии. Данные лечебные подходы основательно заняли лидирующее место в повседневной клинической практике и позволили изменить естественную историю этого заболевания: на сегодняшний день около 30–60% больных могут пережить 5 и более лет. В нашей стране зарегистрировано 3 ингибитора контрольных точек иммунного ответа, относящихся к блокаторам PD-1-рецептора: пембролизумаб, ниволумаб и препарат российского производства пролголимаб. В данной статье мы приводим описание клинического случая эффективного лечения пациента генерализованной меланомой кожи с использованием отечественного препарата пролголимаб. Также в статье представлено краткое описание основных исследований, посвященных отечественным иммунотерапевтическим молекулам, и их непрямое сравнение с зарубежными аналогами.

Ключевые слова: меланома, иммунотерапия, клинический случай, пролголимаб, ниволумаб, пембролизумаб, метастатическая меланома, таргетная терапия

Для цитирования: Голубев ПВ, Дешкина ТИ, Болотина ЛВ, Кузьмина ЕС, Голубева СА, Покатаев ИА, Галкин ВН. Клинический пример эффективности ингибитора антиPD-1 (пролголимаб) при лечении метастатической меланомы. *Медицинский совет*. 2024;18(21):140–145. https://doi.org/10.21518/ms2024-515.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

A clinical case of the effectiveness of the anti PD-1 inhibitor (prolgolimab) in the treatment of metastatic melanoma.

Pavel V. Golubev[1]✉, golubev194@gmail.com, **Tatiana I. Deshkina**[2], **Larisa V. Bolotina**[2], **Evgeniya S. Kuzmina**[1], **Sofia A. Golubeva**[2], **Ilya A. Pokataev**[1], **Vsevolod N. Galkin**[1]

[1] Moscow City Hospital named after S.S. Yudin; 4, Kolomensky Proezd, Moscow, 115446, Russia

[2] Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia

Abstract

Melanoma of the skin is one of the most aggressive cancers. Until recently, metastatic melanoma was associated with an extremely negative prognosis: the median overall survival for this category of patients was no more than 7–8 months. Thanks to the improvement of therapeutic approaches, it was possible to achieve a significant increase in the life expectancy of patients with an unresectable and metastatic process. Currently, several targeted and immunotherapy options are available for the treatment of metastatic or unresectable skin melanoma. These therapeutic approaches have thoroughly taken a leading place in everyday clinical practice and have made it possible to change the natural history of this disease: today about 30–60% of patients can survive 5 years or more. There are 3 immune response checkpoint inhibitors related to PD-1 receptor blockers registered in our country: pembrolizumab, nivolumab and the Russian-made prolgolimab. In this article, we describe a clinical case of effective treatment of a patient with generalized melanoma of the skin using the domestic drug prolgolimab. The article also provides a brief description of the main studies on domestic immunotherapy molecules and their indirect comparison with foreign analogues.

Keywords: melanoma, immunotherapy, clinical case, prolgolimab, nivolumab, pembrolizumab, metastatic melanoma, target therapy

© Голубев ПВ, Дешкина ТИ, Болотина ЛВ, Кузьмина ЕС, Голубева СА, Покатаев ИА, Галкин ВН, 2024

For citation: Golubev PV, Deshkina TI, Bolotina LV, Kuzmina ES, Golubeva SA, Pokataev IA, Galkin VN. A clinical case of the effectiveness of the anti PD-1 inhibitor (prolgolimab) in the treatment of metastatic melanoma. *Meditsinkiy Sovet*. 2024;18(21):140–145. (In Russ.) https://doi.org/10.21518/ms2024-515.

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

ВВЕДЕНИЕ

Заболеваемость меланомой кожи, в целом как практически и всех онкологических заболеваний, неуклонно увеличивается. Согласно отечественным данным, в 2022 г. в нашей стране выявлено около 12 тыс. новых случаев меланомы кожи, при этом доля больных с III–IV стадией опухолевого процесса составляет более 19%. При достаточно высокой степени запущенности летальность в течение 1 года от момента постановки диагноза составляет около 7,5%, что значительно ниже по сравнению с опухолями других локализаций (поджелудочная железа – 63,9%; пищевод – 51,5%; желудок – 42,9% и др.), что, в частности, объясняется эффективностью проводимого противоопухолевого лечения [1].

До недавнего времени развитие метастатической болезни при меланоме ассоциировалось с крайне негативным прогнозом: медиана общей выживаемости для данной категории пациентов составляла не более 7–8 мес. И только активное внедрение современных вариантов таргетной и иммунотерапии в широкую клиническую практику позволило изменить естественную историю этого заболевания: на сегодняшний день около 30–60% больных могут пережить 5 и более лет [2–6].

В настоящее время в нашей стране для лечения метастатической или нерезектабельной меланомы кожи зарегистрировано 3 ингибитора контрольных точек иммунного ответа, относящихся к блокаторам PD-1-рецептора: пембролизумаб, ниволумаб и препарат российского производства пролголимаб [2, 6–11].

Отечественный препарат получил регистрацию в 2020 г. и с тех пор активно используется на территории нашей страны. В данной статье мы приводим описание клинического случая эффективного лечения пациента с генерализованной меланомой кожи с использованием отечественного препарата пролголимаб.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент П. 64 лет, в январе 2021 г. отметил появление образования в аксиллярной области слева (конгломерат лимфатических узлов). Обратился к врачу по месту жительства, выполнена биопсия. Гистологическое и иммуногистохимическое заключение – картина соответствует эпителиоклеточной беспигментной меланоме. Пациент самостоятельно обратился в МНИОИ им. П.А. Герцена. Стекла и блоки пересмотрены, диагноз подтвержден. Выполнено молекулярно-генетическое исследование: мутации в гене BRAF не выявлено. При МРТ головного мозга – данных за метастатическое поражение не получено. С целью комплексной диагностики пациенту выполнена ПЭТ-КТ, по данным которой выявлены множественные метаболически активные лимфатические узлы в надключичных и аксиллярных областях с обеих сторон, внутрибрюшные лимфоузлы и в области подколенной ямки справа, наибольшие из которых: подмышечные лимфоузлы слева до 89 мм SUVmax 66,28; по переднему краю печени до 16 мм SUVmax 70,46. Также обнаружены очаги гиперметаболизма ФДГ в печени: в IV сегменте до 21 х 13 мм SUVmax 19,23; в V сегменте до 18 х 13 мм SUVmax 27,95; VI сегменте до 7 х 6 мм SUVmax 5,72. Кроме этого, отмечалось метаболически активное образование размерами 18 х 17 мм SUVmax 90,9 в области тела полового члена слева и образование до 12 мм SUVmax 68,24 в области грушевидной мышцы слева, а также выявлено метастатическое поражение костей скелета (*рисунок, A* и *C*).

Учитывая распространенность опухолевого процесса, результаты молекулярно-генетического исследования, пациенту с марта 2021 г. начато проведение иммунотерапии по схеме: пролголимаб 1 мг/кг, цикл 14 дней.

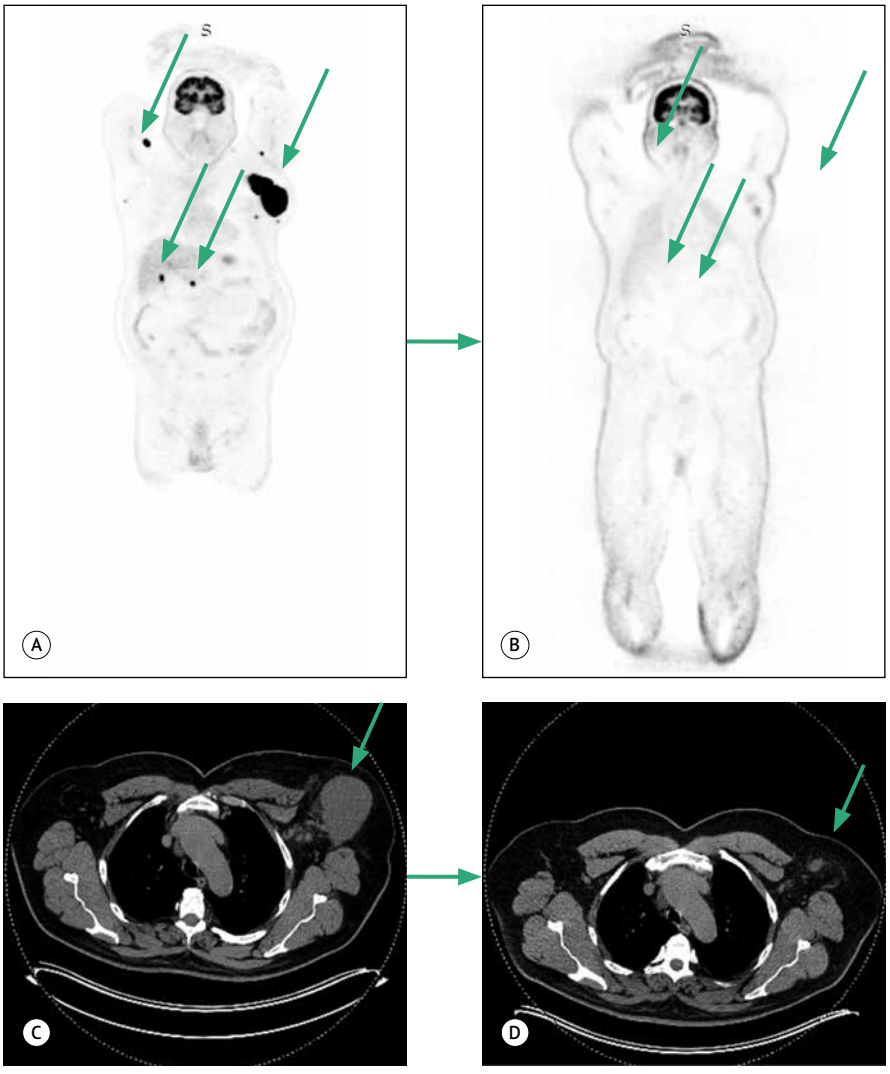
Уже при первом же контрольном обследовании (ПЭТ-КТ), проведенном в июле 2021 г., отмечалась выраженная положительная динамика в виде уменьшения размеров и снижения накопления РФП в ранее выявляемых лимфоузлах (подмышечные лимфоузлы слева до 20 мм SUVmax 1,8, надключичные лимфоузлы с обеих сторон) и нивелирование остальных групп лимфоузлов (надключичные с обеих сторон, внутрибрюшные лимфоузлы, лимфоузлы в подколенной ямке справа). Ранее выявляемые множественные метаболически активные узловые образования в подкожно-жировой клетчатке и в мягких тканях не визуализируются, зафиксировано нивелирование метаболизма в теле правой подвздошной кости (*рисунок, B* и *D*).

Пациенту продолжена иммунотерапия в прежнем режиме. Суммарно с марта 2021 г. до мая 2022 г. проведено 26 курсов ИТ: пролголимаб 1 мг/кг, цикл 14 дней с дальнейшим нарастанием положительной динамики по всем очагам. Однако, по данным ПЭТ-КТ, через 14 мес. лечения, в мае 2022 г., зафиксирована разнонаправленная динамика в виде уменьшения размера и метаболической активности аксиллярного лимфоузла слева до 14 мм SUVmax 2,5 и появления нового очага гиперфиксации в еще одном нижнем аксиллярном лимфоузле слева SUVmax 4,08 размером до 7 мм (ранее до 3 мм без накопления РФП).

Учитывая начальную распространенность опухолевого процесса, а также неубедительные признаки прогрессирования заболевания и известные особенности ответа на иммунотерапию, пациенту было продолжено ранее начатое лечение.

По данным ПЭТ-КТ от 08.2022 г., отмечалось дальнейшее увеличение ранее выявленного нижнего аксиллярного лимфоузла слева с 7 до 20 мм с сопутствующим

● ***Рисунок.*** Первый контроль по ПЭТ-КТ на фоне лечения пролголимабом
● ***Figure.*** First control using PET-CT during treatment with prolgolimab



A, C – ПЭТ-КТ-картина на старте лечения (03.2021 г.); B, D – ПЭТ-КТ-картина после 3 мес. ИТ пролголимабом (07.2021 г.)

повышением SUVmax с 4,08 до 10,33. В остальном без признаков прогрессирования.

Учитывая отсутствие системного прогрессирования опухолевого процесса, рост единичного подмышечного лимфатического узла, с целью локального контроля пациенту в октябре 2022 г. проведена дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) на область лимфоузлов левой подмышечной области: РОД 4 Гр, СОД до 32 Гр, после завершения которой продолжена проводимая ранее лекарственная противоопухолевая терапия.

По данным ПЭТ-КТ от декабря 2022 г., установлена положительная динамика в виде уменьшения размеров и активности целевого нижнего аксиллярного лимфоузла слева. Лечение продолжено. По данным ПЭТ-КТ от 05.2023 г. (суммарно 50 курсов ИТ пролголимабом), сохраняется единичный аксиллярный лимфоузел до 12 мм с SUVmax до 0,97 (ранее до 2,11). Данных за прогрессирование заболевания не получено. Лечение продолжено.

По данным контрольного ПЭТ-КТ-исследования от 11.2023 г. (суммарно 63 курса ИТ пролголимабом), сохраняется картина низкого метаболизма в увеличенном подмышечном лимфоузле слева, данных за прогрессирование не получено. Клиническая ситуация была обсуждена на онкологическом консилиуме – учитывая отсутствие признаков прогрессирования по данным ПЭТ/КТ, общую длительность иммунотерапии более двух лет, рекомендовано строгое динамическое наблюдение.

С ноября 2023 г. пациент находится под строгим динамическим наблюдением. По данным контрольной ПЭТ-КТ от 03.2024 г., признаков прогрессирования заболевания не отмечено, сохраняется единичный подмышечный лимфоузел слева с низкой метаболической активностью. Динамическое наблюдение продолжено. Также стоит отметить, что за все время лечения с использованием пролголимаба (2 года и 8 мес., 63 курса ИТ) у пациента не было отмечено ни одного нежелательного явления.

ОБСУЖДЕНИЕ

Еще несколько лет назад диагноз метастатической меланомы звучал как приговор. Мировое онкологическое сообщество применяло в своей лечебной практике только стандартные цитостатики, которые, наряду с низкой эффективностью в отношении меланомы, обладают и выраженной токсичностью. Данная ситуация кардинально изменилась после открытия новых классов противоопухолевых препаратов, таких как ингибиторы BRAF/MEK, которые применяются при наличии активирующей мутации BRAF и моноклональных антител, проявляющих эффективность независимо от данного генетического нарушения. Использование препаратов указанных классов позволило добиться значительного увеличения продолжительности жизни пациентов при приемлемом профиле токсичности лечения [3–6, 12].

До 2021 г. в РФ широко использовались молекулы иностранных фармацевтических компаний из группы моноклональных антител (пембролизумаб, ниволумаб, ипилимумаб). Представление результатов исследования MIRACULUM на XXIV Российском онкологическом конгрессе и дальнейшая регистрация Министерством здравоохранения РФ отечественного антиPD-1-ингибитора пролголимаба позволили внедрить в повседневную практику новый противоопухолевый агент оригинальной структуры. Отличительной особенностью пролголимаба является наличие в Fc-фрагменте мутации LALA (Leu234Ala/Leu235Ala), которая минимизирует эффекторные свойства антитела и предохраняет

PD-1-экспрессирующие Т-лимфоциты от разрушения другими иммунокомпетентными клетками [7, 8, 13–15].

После начала активного использования пролголимаба в нашей стране стартовало наблюдательное проспективное исследование FORA, целью которого явилось оценить безопасность и эффективность использования отечественной иммунотерапевтической молекулы в условиях реальной клинической практики. В период с октября 2020 г. по октябрь 2022 г. в исследование было включено 700 пациентов с метастатической и/или неоперабельной меланомой. По данным последней информации, опубликованной в конце 2022 г., объективный ответ (ОО) у пациентов, получающих пролголимаб в качестве 1-й линии, составил 48,3%, стабилизация заболевания была отмечена у 30,4% и прогрессирование зарегистрировано у 21,3% больных. Статистически значимой разницы в достижении ОО между пациентами с наличием и отсутствием мутации в гене BRAF отмечено не было. Частота нежелательных явлений 3–4-й степени по CTC-AE 5.0, связанных с лечением, составила 2%, в то время как 1–2-й степени – 12%. В настоящее время продолжается наблюдение за пациентами, которое продлится до 2025 г. Конечно, мы с нетерпением ждем окончательных результатов, поскольку данные, полученные в результате исследований реальной клинической практики, являются наиболее убедительными для работы каждого практикующего врача [16].

И конечно, еще одна отечественная публикация, которую стоит осветить, это результаты клинического исследования II фазы OBERTON, опубликованные в конце 2023 г. Целью данной работы являлось изучение эффективности и безопасности комбинированной иммунотерапии «нурулимаб + пролголимаб» с дальнейшим продолжением введений пролголимаба в сравнении с монотерапией пролголимабом в качестве 1-й линии у больных с нерезектабельной меланомой. Нурулимаб – это еще одно оригинальное отечественное моноклональное антитело, направленное против рецептора CTLA-4. Стоит отметить, что отечественная комбинация антиCTLA-4- и антиPD-1-ингибиторов выпускается в одном флаконе (в отличии от зарубежных аналогов), что существенно облегчает использование комбинированной иммунотерапии для практикующих врачей-онкологов. Всего в исследование было включено 117 пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой, которые ранее не получали системного лекарственного лечения. Пациенты были рандомизированы 1:1 в две группы (1-я группа получала комбинированную терапию нурулимаб (1 мг/кг) и пролголимаб (3 мг/кг) один раз в 3 нед. в течение первых 4 курсов, а пациенты 2-й группы – монотерапию препаратом пролголимаб в дозе 3 мг/кг один раз в 3 нед. также в течение первых 4 курсов). Начиная с 5-й инфузии все больные получали пролголимаб в дозе 1 мг/кг 1 раз в 2 нед. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) в группе комбинированной ИТ составила 12,2 мес., в то время как в группе монотерапии пролголимабом данный показатель составил 2,8 мес. ВБП к двум годам достигла 41% в группе, получавшей нурулимаб + пролголимаб, и 25,4% – в группе, получавшей монотерапию пролголимабом. В обеих группах отмечена удовлетворительная переносимость лечения. Тем не менее иммуноопосредованные нежелательные явления 3–4-й степени наблюдались значительно чаще в группе комбинированной ИТ по сравнению с больными, получавшими монотерапию (15,5 и 1,7% соответственно). Авторами сделан вывод о том, что комбинированная иммунотерапия антиCTLA-4 (нурулимаб) и антиPD-1 (пролголимаб) может занять важную нишу в терапии пациентов с нерезектабельной меланомой кожи. Однако для подтверждения полученных данных необходимо дождаться результатов исследования III фазы BCD-217-2 OCTAVA [17, 18].

Кроме этого, особого внимания заслуживает сравнительная эффективность и безопасность различных антиPD-1-ингибиторов. На сегодняшний день нам доступны данные непрямого сравнения согласно результатам регистрационных исследований для пролголимаба (исследование MIRACULUM), пембролизумаба (KEYNOTE-006) и ниволумаба (ChekMate 067). Частота объективного ответа в исследовании пролголимаба составила 49%, в исследовании пембролизумаба – 40% и ниволумаба – 45%, а показатель 3-летней ОВ – 55, 51 и 52% соответственно. Частота развития нежелательных реакций тяжелых степеней при непрямом сравнении оказалась ниже в группе отечественного препарата и составила 12,7%, в то время как для зарубежных препаратов данный показатель достигал 20% и более [6, 9, 10, 13, 19, 20].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Вышеприведенные исследования демонстрируют высокую эффективность отечественных препаратов при удовлетворительной переносимости. Приведенный нами клинический случай является примером высокой эффективности моноиммунотерапии с достижением «практически полного ответа» и отсутствием развития нежелательных явлений. Кроме этого, методы локального контроля на фоне продолжающегося лечения являются допустимой и эффективной лечебной опцией в случае олигопрогрессирования меланомы.

Поступила / Received 28.05.2024
Поступила после рецензирования / Revised 29.09.2024
Принята в печать / Accepted 07.11.2024

Список литературы / References

1. Каприн АД, Старинский ВВ, Шахзадова АО (ред.). *Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2023. 254 с. Режим доступа: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2023/08/sop-2022-el.versiya_compressed.pdf.
2. Проценко СА, Имянитов ЕН, Малыгин АЮ, Орлов ДО, Семенова АИ, Латипова ДХ и др. Опыт применения пролголимаба в реальной клинической практике. *Фарматека*. 2021;28(7):51–55. https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.7.51-55.
Protsenko SA, Imyanitov EN, Malygin AYu, Yurlov DO, Semenova AI, Latipova DKh et al. Experience of using prolgolimab in real clinical practice. *Farmateka*. 2021;28(7):51–55. (In Russ.) https://doi.org/10.18565/pharmateca.2021.7.51-55.
3. Ascierto PA, Dummer R, Gogas HJ, Flaherty KT, Arance A, Mandala M et al. Update on tolerability and overall survival in COLUMBUS: landmark analysis

of a randomised phase 3 trial of encorafenib plus binimetinib vs vemurafenib or encorafenibin patients with BRAF V600-mutant melanoma. *Eur J Cancer*. 2020;126:33–44. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.11.016.
4. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med*. 2015;372(1):30–39. https://doi.org/10.1056/nejmoa1412690.
5. Curti BD, Faries MB. Recent Advances in the Treatment of Melanoma. *N Engl J Med*. 2021;384(23):2229–2240. https://doi.org/10.1056/nejmra2034861.
6. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowsky P, Lao CD 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.
7. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Rutkowski P, Grob JJ, Cowey CL et al. Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2017;377(14):1345–1356. https://doi.org/10.1056/nejmoa1709684.
8. 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.
9. 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.
10. Carlino MS, Long GV, Schadendorf D, Robert C, Ribas A, Richtig E et al. Outcomes by line of therapy and programmed death ligand 1 expression in patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab or ipilimumab in KEYNOTE-006: A randomised clinical trial. *Eur J Cancer*. 2018;101:236–243. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2018.06.034.
11. Robert C, Ribas A, Schachter J, Arance A, Grob JJ, Mortier L et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2019;20(9):1239–1251. https://doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30388-2.
12. Строяковский ДЛ, Абдулоева НХ, Демидов ЛВ, Жукова НВ, Новик АВ, Орлова КВ и др. Практические рекомендации по лекарственному лечению меланомы кожи. *Злокачественные опухоли*. 2022;12(3s2-1):287–306. https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-287-306.
Stroyakovskiy DL, Abduloeva NKH, Demidov LV, Zhukova NV, Novik AV, Orlova KV et al. Practical recommendations for drug treatment of skin melanoma. *Malignant Tumors*. 2022;12(3s2-1):287–306. (In Russ.) https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-3s2-287-306.
13. Tjulandin S, Demidov L, Moiseyenko V, Protsenko S, Semiglazova T, Odintsova S et al. Novel PD-1 inhibitor prolgolimab: expanding non-resectable/metastatic melanoma therapy choice. *Eur J Cancer*. 2021;149:222–232. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.02.030.
14. Beers SA, Glennie MJ, White AL. Influence of immunoglobulin isotype on therapeutic antibody function. *Blood*. 2016;127(9):1097–1101. https://doi.org/10.1182/blood-2015-09-625343.
15. Тюляндин СА, Федянин МЮ, Семиглазова ТЮ, Моисеенко ВМ, Одинцова СВ, Алексеев БЯ и др. BCD-100 - первый российский препарат из класса ингибиторов PD-1. *Современная онкология*. 2017;19(3):5–12. Режим доступа: https://modernonco.orscience.ru/1815-1434/article/view/27133.
Tyulyandin SA, Fedyanin MY, Semiglazova TY, Moiseenko VM, Odintsova SV, Alekseev BY et al. BCD-100 - first russian PD-1 inhibitor. *Journal of Modern Oncology*. 2017;19(3):5–12. (In Russ.) Available at: https://modernonco.orscience.ru/1815-1434/article/view/27133.
16. Орлова КВ, Федянин МЮ, Симаненков КЭ, Дергунов АС, Гольдшмидт ПР, Сайдуллаева АФ и др. Эффективность 1-й линии терапии пролголимабом у больных метастатической меланомой в реальной клинической практике: промежуточные результаты наблюдательного исследования FORA «FOrteca Real practice Assessment». *Современная онкология*. 2022;24(4):413–425. https://doi.org/10.26442/18151434.2022.4.202035.
Orlova KV, Fedyanin MY, Simanenkov KE, Dergunov AS, Goldshmidt PR, Saydullaeva AF et al. Real-world efficacy of the first line therapy with prolgolimab in patients with metastatic melanoma: interim results of the FORA (FOrteca Real practice Assessment) observational study. *Journal of Modern Oncology*. 2022;24(4):413–425. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/18151434.2022.4.202035.
17. Willsmore ZN, Coumbe BGT, Crescioli S, Reci S, Gupta A, Harris RJ et al. Combined anti-PD-1 and anti-CTLA-4 checkpoint blockade: Treatment of melanoma and immune mechanisms of action. *Eur J Immunol*. 2021;51(3):544–556. https://doi.org/10.1002/eji.202048747.
18. Самойленко ИВ, Демидов ЛВ, Моисеенко ФВ, Дворкин МВ, Демидова СА, Проценко СА и др. Эффективность и безопасность препарата нурулимаб+пролголимаб с продолжением терапии пролголимабом по сравнению с монотерапией пролголимабом в качестве 1-й линии терапии пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой: финальные результаты фазы II клинического исследования OBERTON. *Современная онкология*. 2023;25(3):313–324. https://doi.org/10.26442/18151434.2023.3.202463.
Samoylenko IV, Demidov LV, Moiseenko FV, Dvorkin MV, Demidova SA, Protsenko SA et al. Efficacy and safety of nurulimab+prolgolimab with continued prolgolimab therapy compared to prolgolimab alone as first-line therapy in patients with unresectable or metastatic melanoma: final results of the phase II OBERTON clinical study. *Journal of Modern Oncology*. 2023;25(3):313–324. (In Russ.) https://doi.org/10.26442/18151434.2023.3.202463.
19. Lebbé C, Meyer N, Mortier L, Marquez-Rodas I, Robert C, Rutkowski P et al. Evaluation of Two Dosing Regimens for Nivolumab in Combination With Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma: Results From the Phase IIIb/IV CheckMate 511 Trial. *J Clin Oncol*. 2019;37(11):867–875. https://doi.org/10.1200/jco.18.01998.
20. Schachter J, Ribas A, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet*. 2017;390(10105):1853–1862. https://doi.org/10.1016/s0140-6736(17)31601-x.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **П.В. Голубев, Т.И. Дешкина**
Концепция и дизайн исследования – **П.В. Голубев, Л.В. Болотина, В.Н. Галкин**
Написание текста – **П.В. Голубев, С.А. Голубева**
Сбор и обработка материала – **П.В. Голубев, С.А. Голубева**
Обзор литературы – **С.А. Голубева, Т.И. Дешкина**
Анализ материала – **П.В. Голубев, Е.С. Кузьмина, И.А. Покатаев**
Статистическая обработка – **Е.С. Кузьмина**
Редактирование – **Л.В. Болотина, И.А. Покатаев**
Утверждение окончательного варианта статьи – **Л.В. Болотина, И.А. Покатаев, В.Н. Галкин**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Pavel V. Golubev, Tatiana I. Deshkina**
Study concept and design – **Pavel V. Golubev, Larisa V. Bolotina, Vsevolod N. Galkin**
Text development – **Pavel V. Golubev, Sofia A. Golubeva**
Collection and processing of material – **Pavel V. Golubev, Sofia A. Golubeva**
Literature review – **Sofia A. Golubeva, Tatiana I. Deshkina**
Material analysis – **Pavel V. Golubev, Evgeniya S. Kuzmina, Ilya A. Pokataev**
Statistical processing – **Evgeniya S. Kuzmina**
Editing – **Larisa V. Bolotina, Ilya A. Pokataev**
Approval of the final version of the article – **Larisa V. Bolotina, Ilya A. Pokataev, Vsevolod N. Galkin**

Согласие пациентов на публикацию: пациент подписал информированное согласие на публикацию своих данных.

Basic patient privacy consent: patient signed informed consent regarding publishing their data.

Информация об авторах:

Голубев Павел Вячеславович, к.м.н., врач-онколог химиотерапевтического отделения №2 Онкологического центра №1, Городская клиническая больница имени С.С. Юдина; 115446, Россия, Москва, Коломенский проезд, д. 4; https://orcid.org/0000-0003-3532-6476; golubev194@gmail.com
Дешкина Татьяна Игоревна, к.м.н., старший научный сотрудник отделения химиотерапии, Московский научный исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; https://orcid.org/0000-0002-3371-7548; rew9@yandex.ru
Болотина Лариса Владимировна, д.м.н., доцент РАН, заведующая отделением химиотерапии, Московский научный исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; https://orcid.org/0000-0003-4879-2687; lbolotina@yandex.ru
Кузьмина Евгения Сергеевна, заведующая химиотерапевтическим отделением №2 Онкологического центра №1, Городская клиническая больница имени С.С. Юдина; 115446, Россия, Москва, Коломенский проезд, д. 4; https://orcid.org/0009-0007-2856-5176; kuz011@mail.ru
Голубева Софья Артемовна, врач-онколог отделения комбинированных методов лечения №1, Московский научный исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал Национального медицинского исследовательского центра радиологии; 125834, Россия, Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3; https://orcid.org/0000-0002-0633-1738; golu-sofya@yandex.ru
Покатаев Илья Анатольевич, д.м.н., руководитель службы химиотерапевтического лечения Онкологического центра №1, Городская клиническая больница имени С.С. Юдина; 115446, Россия, Москва, Коломенский проезд, д. 4; https://orcid.org/0000-0001-9864-3837; ipokataev@gmail.com
Галкин Всеволод Николаевич, д.м.н., профессор, главный врач, Городская клиническая больница имени С.С. Юдина; 115446, Россия, Москва, Коломенский проезд, д. 4; https://orcid.org/0000-0002-6619-6179; galkinvn2@zdrav.mos.ru

Information about authors:

Pavel V. Golubev, Cand. Sci. (Med.), Oncologist, Chemotherapy Department No. 2, Oncology Center No. 1, Moscow City Hospital named after S.S. Yudin; 4, Kolomensky Proezd, Moscow, 115446, Russia; https://orcid.org/0000-0003-3532-6476; golubev194@gmail.com
Tatiana I. Deshkina, Cand. Sci. (Med.), Senior Researcher of Chemotherapy Department, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; https://orcid.org/0000-0002-3371-7548; rew9@yandex.ru
Larisa V. Bolotina, Dr. Sci. (Med.), Associate Professor RAS, Head of Chemotherapy Department, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; https://orcid.org/0000-0003-4879-2687; lbolotina@yandex.ru
Evgeniya S. Kuzmina, Head of Chemotherapy Department No. 2 Oncology Center No. 1, Moscow City Hospital named after S.S. Yudin; 4, Kolomensky Proezd, Moscow, 115446, Russia; https://orcid.org/0009-0007-2856-5176; kuz011@mail.ru
Sofia A. Golubeva, Oncologist, Department of Combined Treatment Methods No. 1, Hertsen Moscow Oncology Research Institute – Branch of the National Medical Research Radiological Center; 3, 2nd Botkinskiy Proezd, Moscow, 125834, Russia; https://orcid.org/0000-0002-0633-1738; golu-sofya@yandex.ru
Ilya A. Pokataev, Dr. Sci. (Med.), Head of the Chemotherapy Treatment Service of Oncology Center No. 1, Moscow City Hospital named after S.S. Yudin; 4, Kolomensky Proezd, Moscow, 115446, Russia; https://orcid.org/0000-0001-9864-3837; ipokataev@gmail.com
Vsevolod N. Galkin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Physician, Moscow City Hospital named after S.S. Yudin; 4, Kolomensky Proezd, Moscow, 115446, Russia; https://orcid.org/0000-0002-6619-6179; galkinvn2@zdrav.mos.ru