



3.1.6. Онкология, лучевая терапия ОБЗОР

Роль иммунотерапии в лечении меланомы кожи: современный взгляд на проблему

П. С. Масаева✉

Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

✉ masaeva_ps@mail.ru

Аннотация

Цель исследования. Оценить роль и возможности различных видов иммунотерапии в лечении меланомы кожи, а также перспективы ее использования в клинической практике.

Материалы и методы. Поиск литературы вели в базе данных PubMed. Ограничение по дате публикации: с 2018 по 2023 гг. В качестве поисковых запросов использовались следующие ключевые слова: «Melanoma», «Melanoma and immunotherapy», «Treatment of Metastatic Melanoma», «Immunological Factors». Отбирались полнотекстовые варианты. Из работы исключали статьи, которые были основаны на субъективном мнении авторов. Для каждого найденного исследования регистрировали: метод лечения, количество пациентов, срок наблюдения, время безрецидивного течения, выживаемость. Метаанализ данных не проводили в связи с высокой гетерогенностью исследований.

Результаты. Отмечена достаточно высокая эффективность адъювантной терапии ингибиторами контрольных точек иммунного ответа при лечении BRAF-отрицательных пациентов. Так, препарат ипилимумаб, появившийся одним из первых, продемонстрировал свою эффективность, препарат ниволумаб давал по данным одного из исследований 5-летнюю общую выживаемость на уровне 35 %. Применение пембролизумаба ассоциировалось с 5-летней общей выживаемостью на уровне 41 %. В метаанализе 2015 г. было продемонстрировано, что применение ниволумаба, как и пембролизумаба дает наилучшую общую выживаемость, в связи с чем может быть включено в терапию первой линии. Комбинация же данных препаратов позволяет добиться хорошего ответа на терапию у пациентов с BRAF-положительным статусом (5-летняя общая выживаемость на уровне 52 %).

Заключение. Иммунотерапия меланомы с применением ингибиторов контрольных точек иммунного ответа в настоящее время является наиболее эффективным методом лечения, особенно в тех случаях, когда дополняет хирургическую резекцию опухоли. Наиболее используемыми препаратами являются ниволумаб и ипилимумаб, которые эффективнее работают в комбинации. Так, 5-летняя выживаемость без прогрессирования составляет 36 %, общая выживаемость на уровне 52 %. Резистентность к иммунотерапии является важной проблемой данного вида лечения, решение которой поможет улучшить результаты контроля над местным онкопроцессом, улучшить ответ на терапию. Найти разрешение данной проблемы возможно благодаря фундаментальному изучению молекулярной биологии опухоли в условиях моделирования опухолевого роста и опухолевого «ускользания».

Ключевые слова:
иммунотерапия, меланома, ингибиторы контрольных точек иммунного ответа

Для цитирования: Масаева П. С. Роль иммунотерапии в лечении меланомы кожи: современный взгляд на проблему. Research and Practical Medicine Journal (Исследования и практика в медицине). 2024; 11(2): 81-88. <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-2-7> EDN: TJZPOF

Для корреспонденции: Масаева Полина Сергеевна – студент 5-го курса ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация
Адрес: 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, д. 41
E-mail: masaeva_ps@mail.ru

Финансирование: финансирование данной работы не проводилось.

Конфликт интересов: все авторы заявляют об отсутствии явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Статья поступила в редакцию 25.02.2024; одобрена после рецензирования 12.05.2024; принята к публикации 20.05.2024.

© Масаева П. С., 2024

The role of immunotherapy in the treatment of skin melanoma: a contemporary perspective

P. S. Masaeva✉

I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

✉ masaeva_ps@mail.ru

Abstract

Purpose of the study. To evaluate the role and possibilities of various types of immunotherapy in the treatment of skin melanoma, as well as the prospects for its use in clinical practice.

Materials and methods. The literature was looked up in the PubMed database. Publication date limit was set from 2018 to 2023. The following keywords were used as search queries: "Melanoma", "Melanoma and immunotherapy", "Treatment of Metastatic Melanoma", "Immunological Factors". Full-text versions were selected. Articles that were based on the subjective opinion of the authors were excluded from the study. For each research found, the following parameters were recorded: treatment method, number of patients, follow-up period, time of relapse-free course, survival rate. No meta-analysis of the data was performed due to the high heterogeneity of the studies.

Results. A sufficiently high efficiency of adjuvant therapy with inhibitors of immune response control points in the treatment of BRAF-negative patients has been noted. For this reason, the drug ipilimumab, which appeared among the first, demonstrated its effectiveness. The drug nivolumab gave, according to one of the studies, a 5-year overall survival rate of 35 %. The use of pembrolizumab was associated with a 5-year overall survival rate of 41 %. In the 2015 meta-analysis It has been demonstrated that the use of nivolumab, as well as pembrolizumab, provides the best overall survival, and therefore can be included in first-line therapy. The combination of these drugs makes it possible to achieve a good response to therapy in patients with BRAF-positive status (5-year overall survival rate of 52 %).

Conclusion. Melanoma immunotherapy with immune response checkpoint inhibitors is currently the most effective treatment method, especially in cases where it complements surgical resection of the tumor. The most commonly used drugs are nivolumab and ipilimumab, which work more effectively when combined. Thus, the 5-year progression-free survival rate is 36 %, the overall survival rate is 52 %. Resistance to immunotherapy is an important problem of this type of treatment, the solution of which will help to improve the outcomes of control over the local cancer process and improve the response to therapy. It is possible to find a solution to this problem due to the fundamental study of the molecular biology of the tumor in terms of modeling tumor growth and tumor "escape" mechanisms.

Keywords:

immunotherapy, melanoma, immune response checkpoint inhibitors

For citation: Masaeva P.S The role of immunotherapy in the treatment of skin melanoma: a contemporary perspective. Research and Practical Medicine Journal (Issled. prakt. med.). 2024; 11(2): 81-88. (In Russ.). <https://doi.org/10.17709/2410-1893-2024-11-2-7> EDN: TJZPOF

For correspondence: Polina S. Masaeva – 5th year student, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation

Address: 41 Kirochnaya str., St. Petersburg, 191015, Russian Federation

E-mail: masaeva_ps@mail.ru

Funding: this work was not funded.

Conflict of interest: the authors declare that there are no obvious and potential conflicts of interest associated with the publication of this article.

The article was submitted 25.02.2024; approved after reviewing 02.05.2024; accepted for publication 20.05.2024.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Меланома относится к наиболее злокачественным новообразованиям, и, несмотря на предпринимаемые скрининговые и профилактические мероприятия, показатели заболеваемости и смертности сохраняются на высоком уровне.

В этиологии меланомы факторами риска принято считать экологический, генетический и иммунологический. Модификация экологического фактора, безусловно, может профилировать развитие меланомы. Речь идет в основном о влиянии ультрафиолета, которое доказано увеличивает риск развития меланомы [1–5]. Однако модификация экологического фактора не может повлиять на скорость течения уже развившейся меланомы.

Генетический фактор также играет роль в патогенезе заболевания. В последнее время особое внимание уделяют мутации *BRAFV600E/K*, открытой в 2005 г. [6]. Данная мутация довольно часто встречается у пациентов с меланомой кожи, при этом нет статистически значимых факторов (например, ультрафиолетовое облучение или другие), коррелирующих с ее выявлением [6]. Однако в настоящее время нет достаточно достоверных генетических маркеров, имеющих прогностическую и диагностическую значимость при лечении меланомы.

Внешние факторы среды, хронические инфекции, особенно распространенные вирусы, такие как цитомегаловирус человека, вирус Эпштейна – Барр, вирусы гриппа и, возможно, COVID-19, могут снижать противоопухолевые механизмы иммунной системы на молекулярном уровне [7, 8].

Основной причиной смерти от меланомы являются метастазы [9]. Оптимизация скрининга и определение предикторов развития меланомы позволит улучшить контроль над заболеванием. Изучение эпидемиологии поможет проводить превентивные мероприятия, особенно в ключевых регионах по частоте развития меланомы. Оптимальным подходом к лечению является тот, который может быть применен на любой стадии развития заболевания. Иммунотерапия является методом лечения, улучшающим прогноз при любой стадии онкопроцесса [10].

Поскольку меланома является иммуногенной опухолью, она представляет собой биоспецифическую мишень для иммунотерапии [11]. Модификация аутоиммунной реакции легла в основу иммунотерапевтического подхода к лечению меланомы, который в настоящее время признан наиболее эффективным [3].

Цель исследования: оценить роль и возможности различных видов иммунотерапии в лечении меланомы кожи, а также перспективы ее использования в клинической практике.

Источники данных

Поиск литературы вели в базе данных PubMed. Ограничение по дате публикации: с 2018 по 2023 г. В качестве поисковых запросов использовали следующие термины: «Melanoma», «Melanoma and immunotherapy», «Treatment of Metastatic Melanoma», «Immunological Factors». Из скрининга и анализа исключали статьи, в которых были субъективные мнения авторов. Метаанализ данных не проводили в связи с высокой гетерогенностью исследований.

Анализ результатов исследования

При работе с базой данных PubMed было найдено 17 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований об эффективности иммунотерапии меланомы, опубликованные за последние 5 лет. Среди них мы отобрали 14 исследований. Критерии отбора: представление клинических данных о применяемой схеме терапии и результатах терапии, выраженных в свободе от рецидивов, общей выживаемости (табл. 1).

В анализируемой литературе рассмотрен вопрос применения иммунотерапии при лечении меланомы. В одних исследованиях иммунотерапия назначалась в качестве дополнения к хирургическому лечению (в формате неoadъювантной и адъювантной терапии); в других уделялось внимание изолированному иммунотерапевтическому лечению пациентов с выявленной *BRAF*-мутацией, результат лечения оценивался по таким контрольным точкам, как «безрецидивная выживаемость» и «общая выживаемость». Многие авторы демонстрировали промежуточные результаты. В этом случае был указан процент выживших на момент окончания наблюдения в рамках данного этапа исследования вместе с указанием срока клинического наблюдения.

Отмечается тенденция к недостаточной систематизации отдаленных результатов (более 1 года). В большинстве опубликованных работ присутствует гетерогенность в сравниваемых группах, представлено мало результатов лечения в группах, отобранных в соответствии со стадией меланомы. Ни в одной работе нет данных о периоперационной выживаемости пациентов. Продолжаются исследования 2-й и 3-й фаз.

По результатам проведенного анализа можно сделать следующие выводы. Терапия ингибиторами контрольных точек на сегодняшний день является наиболее доказанным и эффективным способом. Она применяется как изолированно, так и в комбинации с другими препаратами. Так, добавление ниволумаба в терапию ипилимумабом улучшало показатель безрецидивной выживаемости [2]. По данным наблю-

дения за пациентами в течение 5 лет выявлено, что 82 % пациентов в группе «ниволумаб + ипилимумаб» не получали последующего лечения по окончании курса иммунотерапии [19]. Дополнение химиотерапии b-адреноблокаторами, метформином и прочими симптоматическими препаратами не повышало противорецидивного эффекта [13, 16].

Вместе с этим терапия ингибиторами контрольных точек в группах с подтвержденной мутацией BRAF не дает результатов, сопоставимых с результатами лечения пациентов без BRAFV600E/K мутации. Так, комбинация двух и трех препаратов из группы ингибиторов контрольных точек существенно не улучшала прогноз у пациентов с прогрессирующей меланомой BRAF с положительной мутацией V600 в исследовании Ascierto P. A. и соавт. [20]. В исследовании, проведенном в 2023 г., при меланоме с мутацией BRAFV600E/K предложенная триплетная комбинация улучшала медиану выживаемости и безрецидивного течения, однако исследование не было проведено на достаточно большой выборке, чтобы можно было экстраполировать эти данные на общую популяцию [15]. Стоит отметить, что все же есть сообщения о статистически значимом результате приема ингибиторов контрольных точек у пациентов с BRAF-мутацией. Прием ниволумаба привел к улучшению 3-летней общей выживаемости в сравнении с терапией дакарбазином у пациентов с BRAF-мутацией [21].

Обсуждается лечение метастатической меланомы T1PLDC вакциной [25]. Вероятно, данный метод может стать методом первой линии для пациентов на стадиях T3 и выше. Вакцина хорошо переносится пациентами, улучшает медиану безрецидивной выживаемости (сопоставимо с применением ниволумаба) и имеет значительно меньше побочных явлений, чем препараты из группы ингибиторов контрольных точек [2]. В связи с комплексным влиянием на иммунитет, вероятно, при применении данной вакцины в борьбу включается сразу несколько противоопухолевых механизмов [18]. Однако сейчас ее невозможно назначать как самостоятельный метод лечения из-за отсутствия систематизированных отдаленных результатов.

Хирургическое лечение остается основным методом терапии меланомы. В свою очередь, дополнение хирургического лечения адъювантной терапией пембролизумабом увеличивает безрецидивную выживаемость [12].

Эволюция подхода к лечению меланомы, роль ингибиторов контрольных точек иммунного ответа в иммунотерапии меланомы

Исторически первым препаратом для иммунотерапии путем ингибирования контрольных точек иммунного ответа стал препарат ипилимумаб (монокло-

нальное антитело против CTLA4). В США его одобрили для использования в клинической практике в 2011 г. С тех пор он является препаратом выбора в лечении меланомы. Введение анти-PD-1 и анти-CTLA-4 антител для ингибирования иммунных контрольных точек приводит к увеличению эффективности противоопухолевого иммунитета.

Другим препаратом из группы иммунотерапевтических средств, показавших эффективность в клинической практике, стал ниволумаб, который на сегодняшний день используется в терапии первой линии для лечения «неоперабельной» или метастатической меланомы, хотя в последнее время его не назначают, если подтверждено, что опухоль не имеет BRAF-мутации. Так, в недавнем исследовании было продемонстрировано, что ниволумаб как в комбинации с ипилимумабом, так и в виде монотерапии, увеличивал кумулятивную выживаемость в сравнении с «эталонным» ипилимумабом у пациентов с BRAF-мутацией (52 % против 34 %) [26, 27]. Среди пациентов, перенесших резекцию меланомы IIIB, IIIC или IV стадии, адъювантная терапия ниволумабом увеличила свободу от рецидива, а также ассоциировалась с более низкой частотой побочных эффектов, чем адъювантная терапия ипилимумабом [28].

Однако с появлением отдаленных результатов применения вышеуказанных препаратов стали публиковаться и данные о приобретенной лекарственной резистентности опухолевых клеток [29]. Также неизвестно, насколько эффективно ингибиторы контрольных точек иммунного ответа работают в очаге метастазирования, не выявлено механизмов работы препарата в преметастатических нишах, поэтому процесс метастазирования меланомы является фактором, до сих пор не позволяющим эффективно бороться с данным заболеванием [1].

Резистентность к иммунотерапии

Важной проблемой в иммунотерапии является резистентность опухоли к ней, которая связана с появлением так называемых транскрипционных сигнатур [30]. Секвенирование ДНК поможет найти «программы резистентности», обеспечивающие «уклонение» клеток опухоли от Т-клеточного ответа, вызываемого препаратами из группы ингибиторов контрольных точек иммунного ответа [31].

Описано ERK2-зависимое переключение фенотипа, напоминающее эпителиально-мезенхимальный переход, а также прочие пути формирования резистентности [25]. В экспериментальном исследовании IGFBP2 был предложен в качестве потенциального маркера резистентности к препаратам-ингибиторам контрольных точек иммунного ответа [31].

Таблица 1. Рандомизированные плацебо-контролируемые многоцентровые исследования, опубликованные в 2018–2023 гг. Table 1. Randomized placebo-controlled multicenter trials published in 2018–2023								
Метод лечения / Treatment method	Количество пациентов / Number of patients	Стадия меланомы / Melanoma stage	Дополнительные методы лечения / Additional treatment methods	Медиана наблюдения / Observation median	Медиана безрецидивной выживаемости / Relapse-free survival median	Медиана общей выживаемости / Overall survival median	Год исследования / Year of research	Ссылка на исследование / Reference to the paperwork
Пембролизумаб / Pembrolizumab	487 (после рандомизации в контрольной группе) / 487 (after randomization in the control group)	t3b–t4a	Хирургическое вмешательство / Surgical intervention	37,2 мес. / 37.2 months	95 %	н/д / n/d	2022	[12]
Ниволумаб/ниволумаб + ипилиумаб/плацебо / Nivolumab/nivolumab + ipilimumab/placebo	1896 (всего) / 1896 (total)	н/д / n/d	н/д / n/d	5 лет / 5 years	52 %	н/д / n/d	2019	[2]
Пембролизумаб + b-адреноблокаторы / Pembrolizumab + b-adrenoblockers	514 (после рандомизации в контрольной группе) / 514 (after randomization in the control group)	t3+	Хирургическое вмешательство / Surgical intervention	3 года / 3 years	34 %	н/д / n/d	2022	[13]
Атезолизумаб в комбинации с вемурафенибом и кобиметинибом / Atezolizumab in combination with vemurafenib and cobimetinib	514	t3+	н/д / n/d	18,9 мес. / 18.9 months	95 %	95 %	2023	[14]
Пембролизумаб с дабрафенибом и траметинибом / Pembrolizumab with dabrafenib and trametinib	120 (всего) / 120 (total)	BRAF+	н/д / n/d	36,6 мес. / 36.6 months	95 % (25,1 мес.) / 95 % (25,1 months)	63 % (24 мес.) / 63 % (24 months)	2020	[15]
Метформин + пембролизумаб / Metformin + pembrolizumab	514 (после рандомизации) / 514 (post-randomization)	t3+	Хирургическое вмешательство / Surgical intervention	42 мес. / 42 months	87 %	82 %	2023	[16]
Эпакдостат + пембролизумаб / Epacodostat + pembrolizumab	354 (после рандомизации) / 354 (after randomization)	t3+	Пациенты со статусом эффективности терапии ECOG 0* / Patients with ECOG therapy efficacy status 0*	12,4 мес. / 12.4 months	95 % (за 4–7 мес.) / 95% (in 4-7 months)	86 %	2019	[17]
Вакцина TLPDLC (вакцина опухолевого лизата с частицами дендритных клеток) / TLPDLC vaccine (tumor lysate vaccine with dendritic cell particles)	103 (после рандомизации) / 103 (after randomization)	t3+	н/д / n/d	27 мес. / 27 months	55,60 %	94 %	2022	[18]
Атезолизумаб + вемурафениб + кобиметиниб / Atezolizumab + vemurafenib + cobimetinib	514 (всего) / 514 (total)	BRAF+	н/д / n/d	12,6 мес. / 12.6 months	н/д / n/d	75 %	2023	[19]
Ингибиторы контрольных точек + TLPDLC / Checkpoint inhibitors + TLPDLC	163 всего, t3 (80), t4 (23) – контроль / 163 total, t3 (80), t4 (23) – control	t3+	Хирургическое вмешательство / Surgical intervention	24 мес. / 24 months	89 %	н/д / n/d	2021	[20]
Ниволумаб в сравнении с дакарбазинном / Nivolumab versus dacarbazine	210 (контроль) / 210 (control)	t3+, BRAF+	Отсутствие лечения ранее / Lack of prior treatment	38,4 мес. / 38.4 months	н/д / n/d	37,5 % (3 года) / 37.5% (3 years)	2019	[21]
TLPDLC	103 (контроль) / 103 (control)	t3+	Хирургическое вмешательство / Surgical intervention	24 мес. / 24 months	62,9	н/д / n/d	2021	[22]
Вемурафениб / Vemurafenib	492 всего / 40 (control)	t2+, BRAF+	Хирургическое вмешательство / Surgical intervention	23,1 мес. / 23.1 months	95%	н/д / n/d	2019	[23]
Вемурафениб / Vemurafenib	250 (контроль) / 250 (control)	BRAF+	Хирургическое вмешательство / Surgical intervention	52 нед. / 52 months	н/д / n/d	н/д / n/d	2020	[24]

Несомненно, требуются более тщательные исследования вопроса, в том числе с применением метода моделирования. Для борьбы с резистентностью также предлагается воздействовать на механизм «ускользания» в обход BRAF-мутации, например, на TNF-сигналинг в опухолевых клетках. Данная стратегия может дополнить терапию, воздействующую на уровне Т-клеток (ипилимумаб, ниволумаб и т.д.), что позволит разработать новые пути иммунотерапии и чаще добиваться стойкого клинического ответа [32].

S. Gandini и соавт. была предложена «двусторонняя модель» меланомы для изучения вопроса резистентности [33]. Она сводится к тому, что раковые клетки вырабатывают резистентность либо скрывая «раковый» главный комплекс гистосовместимости, или МНС (от англ. major histocompatibility complex), или вызывают «системное иммунное подавление», блокируя атаку Т-лимфоцитов. Исследование выявило, что с большой вероятностью имеется молекулы, вызывающие резистентность именно по второму механизму – «блокированию атаки». Дальнейшее изучение вопроса как в межвидовых экспериментах на животных, так и в клинике, может открыть новую эру иммунотерапии меланомы [33].

Токсичность иммунотерапии

Прием ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, несмотря на высокую эффективность, особенно в комбинациях с другими иммуноотропными препаратами, связан с нежелательными побочными эффектами воспалительного и аутоиммунного характера [11]. К кожным проявлениям, в частности, относятся сыпь, зуд, витилиго и другие. Такие побочные эффекты поддаются коррекции путем назначения кортикостероидов или же отменой иммунотерапии на время.

Более важной проблемой являются эндокринопатии, которые очень часто требуют заместительной терапии, даже после прекращения приема ингибиторов контрольных точек иммунного ответа. Механизм развития эндокринопатий заключается в том, что ингибиторы иммунных контрольных точек, будучи крупными белковыми молекулами, через влияние на CTLA-4 и PD1/ PD-L1 пути вызывают нежелательные реакции в 20–30 % случаев. Так чаще всего встречается гипопаратиреоз, на 2-м месте тиреоидит, на 3-м – надпочечниковая недостаточность [11].

Тщательный контроль нежелательных явлений, а также правильно подобранная химиотерапия могут решить этот вопрос.

Для наиболее эффективной терапии, позволяющей попасть в «терапевтический коридор», необходимо использовать моделирование процессов течения меланомы.

Развивающиеся направления в иммунотерапии меланомы

В настоящее время иммунотерапия меланомы невозможна без ингибиторов контрольных точек иммунного ответа, однако прием этих препаратов предлагается комбинировать с приемом ингибиторов сигнальных путей MARK и применением онколитических вирусов (например, JX-594). Это может решить проблему приобретенной фармакорезистентности опухолевых клеток, а также помочь бороться с так называемыми «дормантными клетками». Изучение тропности метастатических клеток к органам-мишеням, а также открытие новых маркеров того или иного пути метастазирования поможет в комплексной борьбе с меланомой.

Ингибиторы индоламин-2,3-диоксигеназы-1 (IDO), модифицирующие обмен триптофана в опухолевых клетках, в настоящее время проходят клинические испытания и могут стать хорошим дополнением иммунотерапии [34].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Иммунотерапия меланомы в настоящее время является наиболее эффективным методом лечения, особенно в тех случаях, когда дополняет хирургическую резекцию опухоли. В связи с этим, как в европейских, так и в российских клинических рекомендациях назначение ингибиторов контрольных точек ассоциируется с лучшей общей выживаемостью. Применение нескольких ингибиторов контрольных точек иммунного ответа обсуждается, однако в настоящее время не имеет систематизированных отдаленных результатов.

Резистентность к иммунотерапии, в том числе при BRAF-мутациях, является нерешенной проблемой. Фундаментальные исследования с применением метода моделирования опухолевого роста и «ускользания» от действия иммунной системы расширят возможности поиска новых точек приложения в фармакотерапии.

Список источников

1. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob JJ, Rutkowski P, Lao CD, et al. Five-Year Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med*. 2019 Oct 17;381(16):1535–1546. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1910836>
2. Ralli M, Botticelli A, Visconti IC, Angeletti D, Fiore M, Marchetti P, Lambiase A, de Vincentiis M, Greco A. Immunotherapy in the Treatment of Metastatic Melanoma: Current Knowledge and Future Directions. *J Immunol Res*. 2020 Jun 28;2020:9235638. <https://doi.org/10.1155/2020/9235638>

3. Lejeune FJ. Epidemiology and etiology of malignant melanoma. *Biomed Pharmacother.* 1986;40(3):91–99.
4. Vosmík F. Maligní melanom kůže. Epidemiologie, rizikové faktory, klinická diagnostika [Malignant melanoma of the skin. Epidemiology, risk factors, clinical diagnosis]. *Cas Lek Cesk.* 1996 Jul 26;135(13):405–8. Czech.
5. Curtin JA, Fridlyand J, Kageshita T, Patel HN, Busam KJ, Kutzner H, Cho KH, Aiba S, Bröcker EB, LeBoit PE, Pinkel D, Bastian BC. Distinct sets of genetic alterations in melanoma. *N Engl J Med.* 2005 Nov 17;353(20):2135–2147. <https://doi.org/10.1056/nejmoa050092>
6. Kugel CH 3rd, Douglass SM, Webster MR, Kaur A, Liu Q, Yin X, et al. Age Correlates with Response to Anti-PD1, Reflecting Age-Related Differences in Intratumoral Effector and Regulatory T-Cell Populations. *Clin Cancer Res.* 2018 Nov 1;24(21):5347–5356. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-18-1116>
7. Patton EE, Mueller KL, Adams DJ, Anandasabapathy N, Aplin AE, Bertolotto C, et al. Melanoma models for the next generation of therapies. *Cancer Cell.* 2021 May 10;39(5):610–631. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2021.01.011>
8. Bomar L, Senithilnathan A, Ahn C. Systemic Therapies for Advanced Melanoma. *Dermatol Clin.* 2019 Oct;37(4):409–423. <https://doi.org/10.1016/j.det.2019.05.001>
9. O'Neill CH, Scoggins CR. Melanoma. *J Surg Oncol.* 2019 Oct;120(5):873–881. <https://doi.org/10.1002/jso.25604>
10. Onitilo AA, Wittig JA. Principles of Immunotherapy in Melanoma. *Surg Clin North Am.* 2020 Feb;100(1):161–173. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2019.09.009>
11. Long GV, Luke JJ, Khatkhat MA, de la Cruz Merino L, Del Vecchio M, Rutkowski P, et al.; KEYNOTE-716 Investigators. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): distant metastasis-free survival results of a multicentre, double-blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022 Nov;23(11):1378–1388. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(22\)00559-9](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(22)00559-9)
12. Kennedy OJ, Kicinski M, Valpione S, Gandini S, Suciu S, Blank CU, et al. Prognostic and predictive value of β -blockers in the EORTC 1325/KEYNOTE-054 phase III trial of pembrolizumab versus placebo in resected high-risk stage III melanoma. *Eur J Cancer.* 2022 Apr;165:97–112. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2022.01.017>
13. Ascierto PA, Stroyakovskiy D, Gogas H, Robert C, Lewis K, Protsenko S, et al. Overall survival with first-line atezolizumab in combination with vemurafenib and cobimetinib in BRAFV600 mutation-positive advanced melanoma (IMspire150): second interim analysis of a multicentre, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2023 Jan;24(1):33–44. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(22\)00687-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(22)00687-8)
14. Ferrucci PF, Di Giacomo AM, Del Vecchio M, Atkinson V, Schmidt H, Schachter J, et al.; KEYNOTE-022 international team. KEYNOTE-022 part 3: a randomized, double-blind, phase 2 study of pembrolizumab, dabrafenib, and trametinib in BRAF-mutant melanoma. *J Immunother Cancer.* 2020 Dec;8(2):e001806. <https://doi.org/10.1136/jitc-2020-001806> Erratum in: *J Immunother Cancer.* 2021 Nov;9(11).
15. Kennedy OJ, Kicinski M, Valpione S, Gandini S, Suciu S, Blank CU, et al. Prognostic and predictive value of metformin in the European Organisation for Research and Treatment of Cancer 1325/KEYNOTE-054 phase III trial of pembrolizumab versus placebo in resected high-risk stage III melanoma. *Eur J Cancer.* 2023 Aug;189:112900. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2023.04.016>
16. Long GV, Dummer R, Hamid O, Gajewski TF, Caglevic C, Dalle S, et al. Epacadostat plus pembrolizumab versus placebo plus pembrolizumab in patients with unresectable or metastatic melanoma (ECHO-301/KEYNOTE-252): a phase 3, randomised, double-blind study. *Lancet Oncol.* 2019 Aug;20(8):1083–1097. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(19\)30274-8](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(19)30274-8)
17. Adams AM, Carpenter EL, Clifton GT, Vreeland TJ, Chick RC, O'Shea AE, et al. Divergent clinical outcomes in a phase 2B trial of the TLPLDC vaccine in preventing melanoma recurrence and the impact of dendritic cell collection methodology: a randomized clinical trial. *Cancer Immunol Immunother.* 2023 Mar;72(3):697–705. <https://doi.org/10.1007/s00262-022-03272-8>
18. Dummer R, Welte M, Ramelyte E. The role of triple therapy and therapy sequence in treatment of BRAF-mutant metastatic melanoma. Response to overall survival with first-line atezolizumab in combination with vemurafenib and cobimetinib in BRAFV600 mutation-positive advanced melanoma (IMspire150): second interim analysis of a multicentre, randomised, phase 3 study. *J Transl Med.* 2023 Aug 5;21(1):529. <https://doi.org/10.1186/s12967-023-04391-1>
19. Chick RC, Faries MB, Hale DF, Kemp Bohan PM, Hickerson AT, Vreeland TJ, et al. Multi-institutional, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled phase IIb trial of the tumor lysate, particle-loaded, dendritic cell (TLPLDC) vaccine to prevent recurrence in high-risk melanoma patients: A subgroup analysis. *Cancer Med.* 2021 Jul;10(13):4302–4311. <https://doi.org/10.1002/cam4.3969>
20. Ascierto PA, Long GV, Robert C, Brady B, Dutriaux C, Di Giacomo AM, et al. Survival Outcomes in Patients With Previously Untreated BRAF Wild-Type Advanced Melanoma Treated With Nivolumab Therapy: Three-Year Follow-up of a Randomized Phase 3 Trial. *JAMA Oncol.* 2019 Feb 1;5(2):187–194. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.4514> Erratum in: *JAMA Oncol.* 2019 Feb 1;5(2):271.
21. Vreeland TJ, Clifton GT, Hale DF, Chick RC, Hickerson AT, Cindass JL, et al. A Phase IIb Randomized Controlled Trial of the TLPLDC Vaccine as Adjuvant Therapy After Surgical Resection of Stage III/IV Melanoma: A Primary Analysis. *Ann Surg Oncol.* 2021 Oct;28(11):6126–6137. <https://doi.org/10.1245/s10434-021-09709-1>

22. Schadendorf D, Di Giacomo AM, Demidov L, Merelli B, Bondarenko I, Ascierto PA, et al.; BRIM8 Investigators. Health-related quality of life in patients with fully resected BRAFV600 mutation-positive melanoma receiving adjuvant vemurafenib. *Eur J Cancer*. 2019 Dec;123:155–161. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.09.019>
23. Ascierto PA, Lewis KD, Di Giacomo AM, Demidov L, Mandalà M, Bondarenko I, et al. Prognostic impact of baseline tumour immune infiltrate on disease-free survival in patients with completely resected, BRAFv600 mutation-positive melanoma receiving adjuvant vemurafenib. *Ann Oncol*. 2020 Jan;31(1):153–159. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2019.10.002>
24. Kong X, Kuilman T, Shahrabi A, Boshuizen J, Kemper K, Song JY, et al. Cancer drug addiction is relayed by an ERK2-dependent phenotype switch. *Nature*. 2017 Oct 12;550(7675):270–274. <https://doi.org/10.1038/nature24037>
25. 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 Aug 19;363(8):711–723. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1003466> Epub 2010 Jun 5. Erratum in: *N Engl J Med*. 2010 Sep 23;363(13):1290.
26. Postow MA, Chesney J, Pavlick AC, Robert C, Grossmann K, McDermott D, et al. Nivolumab and ipilimumab versus ipilimumab in untreated melanoma. *N Engl J Med*. 2015 May 21;372(21):2006–2017. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1414428> Erratum in: *N Engl J Med*. 2018 Nov 29;379(22):2185.
27. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al.; CheckMate 238 Collaborators. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med*. 2017 Nov 9;377(19):1824–1835. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1709030>
28. Jerby-Arnon L, Shah P, Cuoco MS, Rodman C, Su MJ, Melms JC, et al. A Cancer Cell Program Promotes T Cell Exclusion and Resistance to Checkpoint Blockade. *Cell*. 2018 Nov 1;175(4):984–997.e24. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2018.09.006>
29. Huang AC, Zappasodi R. A decade of checkpoint blockade immunotherapy in melanoma: understanding the molecular basis for immune sensitivity and resistance. *Nat Immunol*. 2022 May;23(5):660–670. <https://doi.org/10.1038/s41590-022-01141-1>
30. Strub T, Ghiraldini FG, Carcamo S, Li M, Wroblewska A, Singh R, et al. SIRT6 haploinsufficiency induces BRAFV600E melanoma cell resistance to MAPK inhibitors via IGF signalling. *Nat Commun*. 2018 Aug 24;9(1):3440. <https://doi.org/10.1038/s41467-018-05966-z>
31. Vredevoogd DW, Kuilman T, Ligtenberg MA, Boshuizen J, Stecker KE, de Bruijn B, et al. Augmenting Immunotherapy Impact by Lowering Tumor TNF Cytotoxicity Threshold. *Cell*. 2019 Jul 25;178(3):585–599.e15. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.06.014> Erratum in: *Cell*. 2020 Jan 23;180(2):404–405.
32. Kumar A, Chamoto K, Chowdhury PS, Honjo T. Tumors attenuating the mitochondrial activity in T cells escape from PD-1 blockade therapy. *Elife*. 2020 Mar 3;9:e52330. <https://doi.org/10.7554/elife.52330>
33. Gandini S, Sera F, Cattaruzza MS, Pasquini P, Picconi O, Boyle P, Melchi CF. Meta-analysis of risk factors for cutaneous melanoma: II. Sun exposure. *Eur J Cancer*. 2005 Jan;41(1):45–60. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2004.10.016>
34. Luther C, Swami U, Zhang J, Milhem M, Zakharia Y. Advanced stage melanoma therapies: Detailing the present and exploring the future. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2019 Jan;133:99–111. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2018.11.002>

Информация об авторе:

Масаева Полина Сергеевна ✉ – студент 5-го курса ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация

Information about author:

Polina S. Masaeva ✉ – 5th year student, I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation