

Биологическая терапия меланомы

А.С. Кравченко✉

ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва, Россия

✉ agrevtseva@mail.ru

Аннотация

Меланома – злокачественная опухоль кожи, характеризующаяся высокой распространенностью как в Российской Федерации, так и во всем мире, быстрым ростом, способностью к локальному и отдаленному метастазированию и высокой летальностью. Открытие и внедрение моноклональных антител позволило достичь определенных успехов в лечении ряда заболеваний, в том числе меланомы. Высокая эффективность использования моноклональных антител достигается за счет их точно направленного действия на определенные молекулы, что позволило увеличить общую выживаемость пациентов со злокачественными новообразованиями. В качестве терапии меланомы высокую эффективность продемонстрировали ингибиторы иммунных контрольных точек (CTLA-4 и PD-1), такие как ипилимумаб, ниволумаб и пембролизумаб. Эффективность данных моноклональных антител подтверждена в исследованиях, где они назначались в качестве монотерапии и комбинированной терапии, и выразилась в увеличении общей выживаемости пациентов с меланомой кожи. Однако терапия моноклональными антителами может быть связана с риском возникновения побочных реакций. Целью данного обзора является обобщение современных данных о биологической терапии меланомы.

Ключевые слова: биологическая терапия, меланома, моноклональные антитела.

Для цитирования: Кравченко А.С. Биологическая терапия меланомы. Consilium Medicum. 2020; 22 (7): 29–32. DOI: 10.26442/20751753.2020.7.200297

Review

Biological therapy of melanoma

Anzhela S. Kravchenko

Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, Moscow, Russia

✉ agrevtseva@mail.ru

Abstract

Melanoma is a malignant skin tumor characterized by a high prevalence both in the Russian Federation and around the world, rapid growth, the ability to local and distant metastasis, and high mortality. The discovery and introduction of monoclonal antibodies made it possible to achieve certain successes in the treatment of a number of diseases, including melanoma. High efficiency of using monoclonal antibodies is achieved due to their precisely targeted action on certain molecules, which allowed to increase the overall survival of patients with malignant neoplasms. As a treatment for melanoma, immune control checkpoint inhibitors (CTLA-4 and PD-1), such as ipilimumab, nivolumab, and pembrolizumab, have been shown to be highly effective. The effectiveness of these monoclonal antibodies was confirmed in studies where they were prescribed as monotherapy and combination therapy and was expressed in an increase in the overall survival of patients with skin melanoma. However, monoclonal antibody therapy may be associated with a risk of adverse reactions. The purpose of this review is to generalize current data on the biological treatment of melanoma.

Key words: biological therapy, melanoma, monoclonal antibodies.

For citation: Kravchenko A.S. Biological therapy of melanoma. Consilium Medicum. 2020; 22 (7): 29–32. DOI: 10.26442/20751753.2020.7.200297

Меланома – злокачественная опухоль кожи, происходящая из меланоцитов [1]. Хотя меланома в первую очередь заболевание кожи, она также может возникать в области ногтей; глаз, поражая конъюнктиву, ресничное тело и увеальный тракт; мозговых оболочек и слизистых оболочек тела – в области рта и половых органов [2]. Агрессивное течение, а также способность к регионарному и отдаленному метастазированию в лимфоузлы и другие органы тела, соответственно, делают меланому крайне опасной и увеличивают риск летального исхода [3].

Среди всех онкологических заболеваний по распространенности кожа занимает одну из лидирующих позиций, а встречаемость меланомы составляет 14,2%. По разным данным, на 2006–2016 гг. распространенность меланомы в Российской Федерации выросла на 36–49,4% и составляла 39,7–59,3 случая на 100 тыс. населения [3–5]. В 2017 г. выявлено 11 057 новых случаев меланомы кожи. Всего на 2017 г. зарегистрированы 89 822 больных меланомой кожи, что составляет 61,2 случая на 100 тыс. населения [1]. По состоянию на 2016 г. в структуре больных меланомой, 61,01% составляют женщины и 38,99% – мужчины. За 2015–2016 гг. средний возраст больных меланомой составил 61 год (60,4 года – для мужчин и 61,5 года – для женщин). По статистическим данным, средний возраст больных меланомой на 7 лет ниже среднего возраста больных другими злокачественными новообразованиями кожи [3, 4]. В период 2006–2016 гг. смертность от меланомы составляла 2,13–2,52 на 100 тыс. населения. В 2016 г. 1710 мужчин и 1991 женщина умерли от меланомы [1, 4].

Как в РФ, так и во всем мире отмечается высокий уровень заболеваемости и распространенности меланомы. В Европе уровень заболеваемости меланомой кожи состав-

ляет 10–25 случаев на 100 тыс. населения, в Соединенных Штатах Америки – 20–30 случаев на 100 тыс. населения. В Австралии уровень заболеваемости достигает 50–60 случаев на 100 тыс. населения. На долю меланомы приходится порядка 90% смертей, связанных со злокачественными новообразованиями кожи [2].

Примерно в 90% случаев диагноз меланомы устанавливается на первичных стадиях, когда меланома представлена локализованной опухолью. Выживаемость пациентов в таких случаях в течение 10 лет составляет 75–85%. Основные пути метастазирования меланомы кожи – лимфогенный и гематогенный. При наличии метастазов прогноз считается неблагоприятным. Десятилетняя выживаемость пациентов при наличии метастазов в регионарные лимфоузлы составляет 20–40%, а отдаленные метастазы сокращают выживаемость до 6–9 мес в зависимости от степени вовлеченности внутренних органов и агрессивности опухоли [2].

Терапевтический эффект антител зафиксирован еще в XIX в. при использовании дифтерийного и столбнячного токсинов [6]. Однако только в 1960-х годах описаны структурные характеристики антител, а затем и открыт метод получения моноклональных антител [7]. Муромнаб был первым моноклональным антителом, одобренным в 1986 г. для использования в трансплантологии [8]. В 2012 г. одобрено полностью человеческое моноклональное антитело, адалимумаб, для лечения ревматоидного артрита. На сегодняшний день более 30 моноклональных антител активно и успешно используются в медицине [9].

Моноклональные антитела

Антитела имеют высокий терапевтический потенциал при лечении многих болезней благодаря высокому уровню

специфичности и аффинности к целевой молекуле или антигену, что выражается в их высокой эффективности с незначительным уровнем побочных эффектов; различные механизмы действия антител позволяют применять их для лечения таких заболеваний, как рак, воспалительные и аутоиммунные заболевания [10].

Антитела – это иммуноглобулины (Ig), вырабатываемые В-лимфоцитами, имеющие Y-форму и состоящие из четырех полипептидных цепей – двух тяжелых и двух легких. Каждая цепь состоит из двух областей – константной и вариабельной, которые также содержат домены легкой и тяжелой цепей. Существует пять изотипов антител – IgG, IgM, IgE, IgA, IgD, каждый из них выполняет свою определенную функцию [11–15]. Первичный иммунный ответ опосредуется благодаря синтезу антител класса IgM. Данный класс способствует фагоцитозу антигена за счет активации системы комплемента. IgA по структуре представляет собой димер и экспрессируется на слизистых оболочках. Кроме того, IgA является компонентом биологических жидкостей, таких как слюна и грудное молоко. IgE функционирует преимущественно в легких и коже и играет роль в реакциях гиперчувствительности и аллергических реакциях, обладая сродством к тучным клеткам и базофилам. IgD экспрессируются преимущественно на поверхности наивных В-лимфоцитов. IgG, в свою очередь, является основным классом антител и компонентом второй фазы иммунного ответа. Существует четыре подкласса IgG-антител (IgG1–4). Основное отличие подклассов IgG заключается в аффинности к рецепторам Fc фрагмента иммунных клеток [14, 16].

Молекула антитела имеет два Fab-домена – антигенсвязывающая часть и Fc – кристаллизуемый фрагмент. Fab-фрагмент состоит из пары вариабельных доменов легкой и тяжелой цепей – VH и VL, тогда как функция Fc-фрагмента заключается в связывании с различными молекулами на поверхности рецепторов, что позволяет антителу выполнять эффекторные функции. Fc-фрагмент взаимодействует с Fcγ-рецепторами (FcγR) и первым субкомпонентом комплекса комплемента C1 (C1q), что позволяет осуществить основные функции антител – антителозависимую клеточную цитотоксичность (ADCC), комплементзависимую цитотоксичность (CDC), антителозависимый клеточный фагоцитоз (ADCP), тропоцитоз, индукцию секреции медиаторов и эндоцитоз опсонизированных частиц, а также определяет продолжительность действия антитела посредством взаимодействия с FcRn-рецептором [13, 14].

Открытие в 1970-х годах мышинных моноклональных антител путем гибридомной технологии, которая заключается в слиянии мышинных миеломных клеток, являющихся бессмертными, и В-лимфоцитов иммунизированных животных, открыло новую эру терапевтических возможностей [7]. Термин «моноклональное антитело» означает, что данные антитела идентичны по своей структуре и происходят из одного клона В-лимфоцитов [17]. Однако терапевтическое применение мышинных моноклональных антител было ограничено ввиду их высокой иммуногенности, т.е. формирования в человеческом организме антител в ответ на введение мышинных моноклональных антител. В первую очередь, это способствует более быстрому выведению моноклональных антител из организма, таким образом создавая трудности для достижения терапевтического эффекта. С другой стороны, образование иммунных комплексов ведет к токсическому повреждению ряда органов, например почек [18]. Дальнейшие разработки и усовершенствования в области моноклональных антител привели к созданию химерных моноклональных антител, которые состоят из человеческих константных и вариабельных мышинных областей, также отличавшихся высокой иммуногенностью [17, 18]. Следующим шагом стало создание гуманизированных моноклональных антител, которые содержали только часть вариабельных мышинных областей,

а затем и полностью человеческих моноклональных антител [17].

В целом на сегодняшний момент моноклональные антитела представляют наиболее быстрорастущий класс терапевтических препаратов с широким спектром показаний. За счет высокой специфичности к необходимой цели терапия моноклональными антителами представляет возможность для лечения различных заболеваний. Кроме того, за счет особого процесса их метаболизма в организме (они не подвергаются метаболизму в печени и почках) терапия моноклональными антителами не требует частого приема [11]. С другой стороны, использование моноклональных антител ограничено их стоимостью. Многие исследования продемонстрировали, что для достижения терапевтической эффективности моноклональные антитела должны вводиться в больших количествах, примерно 8–16 доз. Это влечет за собой высокую стоимость производства и, соответственно, конечного продукта [19]. Кроме того, за счет большого размера молекулы моноклональные антитела хуже проникают и распределяются в опухолях, особенно при локализации в костях и головном мозге, создавая дополнительные трудности для проникновения в опухолевые ткани и достижения клеток-мишеней, что снижает эффективность лечения [20, 21]. Также из-за большого размера молекулы моноклональные антитела неспособны проникать внутрь клетки, таким образом, их действие реализуется за счет связывания с внеклеточными молекулами [21]. Резистентность к терапии моноклональными антителами также является проблемой при их использовании [22].

Моноклональные антитела в лечении меланомы

Еще одним важным событием стало открытие ингибиторов иммунных контрольных точек. Терапия моноклональными антителами в данном случае ведет к блокировке и разрушению сигнальных путей, участвующих в подавлении активации иммунных эффекторных клеток, и успешно применяется при многих видах злокачественных новообразований. Таким образом, активация иммунной системы ведет к формированию стойкого и длительного противоопухолевого иммунитета [23, 24]. Моноклональные антитела, используемые для лечения меланомы, направлены на ингибиторы иммунных контрольных точек, в частности белок 4, ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами (CTLA-4), и рецептор запрограммированной гибели клеток (PD-1). Первым полностью человеческим препаратом моноклональных антител для лечения меланомы в 2011 г. стал ипилимумаб, направленный на ингибирование CTLA-4. В исследованиях с включением 676 пациентов с меланомой III и IV стадии применение препарата привело к увеличению общей выживаемости (ОВ) пациентов. Затем в 2014 г. разрешение на использование получили анти-PD-1-моноклональные антитела – гуманизированный пембролизумаб и полностью человеческий ниволумаб [25].

Иммуносупрессивные контрольные точки CTLA-4 и PD-1 играют ключевую роль в регуляции иммунного ответа. При наличии злокачественного новообразования антигены представляются антигенпрезентирующими клетками, в основном дендритными клетками, в лимфатических узлах, что стимулирует активацию Т-лимфоцитов и ведет к последующей выработке и пролиферации цитотоксических Т-лимфоцитов, специфичных к опухолевым антигенам. Такая первоначальная активация иммунного ответа достигается двумя одновременными механизмами. С одной стороны, должна произойти активация Т-клеточного рецептора посредством взаимодействия с компонентами основного комплекса гистосовместимости на поверхности антигенпрезентирующих клеток. С другой стороны, активация иммунной системы поддерживается путем взаимодействия Т-лимфоцитов – CD28 с B7-лигандом (CD80 или CD86) [26]. CTLA-4, локализующийся во внутриклеточных везикулах Т-лимфоцитов,

перемещается в клеточную мембрану. Будучи гомологом CD28, CTLA-4 имеет более высокую аффинность к B7-лиганду (CD80 и CD86), таким образом предотвращая образование связи между CD28 и CD80/CD86 [27]. Вследствие этого происходит подавление активации Т-лимфоцитов, что в целом ведет к снижению эффективности противоопухолевого иммунного ответа. Эффективность анти-CTLA-4-моноклональных антител связана с ADCC или ADCP [28].

Кроме того, важную роль играет взаимодействие PD-1/PD-L1. PD-1 экспрессируется на поверхности множества клеток, таких как Т-, В-лимфоциты, макрофаги, натуральные киллеры и антигенпрезентирующие клетки [29]. Экспрессия PD-1 на поверхности Т-лимфоцитов стимулируется трансформирующим фактором роста β и рядом цитокинов, таких как интерлейкин (ИЛ)-2, ИЛ-7, ИЛ-15, ИЛ-21, в то время как секреция интерферона- γ может стимулировать экспрессию PD-L1 и PD-L2 на поверхности опухолевых клеток. Комплекс PD-1/PD-L1 подавляет Т-клеточный ответ, приводя к иммунному сопротивлению [30]. В исследованиях выявлено, что нацеливание иммунной терапией на компоненты PD-1/PD-L1 является более перспективными в качестве терапии, нежели использование анти-CTLA-4-моноклональных антител. В частности, анти-PD-1-терапия с использованием пембролизумаба у пациентов с диагнозом меланомы III и IV стадии имела лучшую переносимость с меньшим развитием побочных эффектов по сравнению с терапией ипилимумабом (анти-CTLA-4). Кроме того, терапия пембролизумабом (анти-PD-1) позволила увеличить 2-летнюю ОБ пациентов по сравнению с терапией ипилимумабом (анти-CTLA-4), что составило 55 и 43% соответственно [31]. Также увеличение 3-летней ОБ пациентов продемонстрировано в сравнительном исследовании с использованием другого анти-PD-1-моноклонального антитела – ниволумаба и ипилимумаба, что составило 52 и 34% соответственно [32].

Результаты использования моноклональных антител в лечении меланомы

Клинические исследования пациентов с меланомой кожи, получающих различные виды терапии и включающие стандартную терапию с применением дакарбазина, которые проведены до 2010 г., не выявили улучшения ОБ пациентов. Около 1/2 пациентов, имеющих диагноз метастатической меланомы, выживали в течение 1 года, а 3-летняя выживаемость составляла всего 3% [7, 33]. Однако благодаря исследованиям в области иммунологии опухолей и разработкам биологической иммунной терапии с использованием моноклональных антител, направленных на определенные молекулы-мишени в лечении меланомы, в исследованиях выявлено увеличение ОБ пациентов. При полном ответе терапии с использованием ингибиторов иммунных контрольных точек 1-летняя ОБ пациентов с диагнозом меланомы IV стадии составила 100% в 1-й год и 95,7 и 87,7% – каждый последующий год соответственно. При частичном ответе иммунотерапии, 1-летняя выживаемость составила 89,5%, тогда как 2- и 3-летняя выживаемость зафиксирована у 84,4% пациентов [34].

В исследованиях с использованием ипилимумаба 1- и 2-летняя выживаемость пациентов увеличена по сравнению с контрольной группой и составила 46 и 24% для ипилимумаба и 25 и 14% – для контрольной группы [35]. Массивное исследование по эффективности и долгосрочной выживаемости пациентов с меланомой проведено D. Schadendorf и соавт. в 2015 г. В исследование вошли порядка 5 тыс. пациентов, получающих ипилимумаб. Трехлетняя выживаемость составила 21% без изменений после. Однако у 18–23% пациентов возник эффект активации аутореактивных лимфоцитов. Наиболее распространенными побочными реакциями были колит, кожные поражения и эндокринопатии [36].

Анти-PD-1-моноклональные антитела имеют большую эффективность по сравнению с анти-CTLA-4. Так, при

сравнении пембролизумаба с режимом инъекций каждые 2 и 3 нед и ипилимумаба, назначенного каждые 3 нед, 1-летняя выживаемость пациентов была выше в группах пембролизумаба и составила 74,1 и 68,4% по сравнению с 58,2% при терапии ипилимумабом [37]. При монотерапии ниволумабом 1-летняя выживаемость составляла 72,9% [38]. Как ниволумаб, так и пембролизумаб в исследованиях продемонстрировали более предпочтительный профиль безопасности по сравнению с ипилимумабом. Нежелательные побочные реакции наблюдались у пациентов в 10,1–13,3% случаев. Все нежелательные реакции купировались приемом глюкокортикостероидов [37, 38].

Более перспективным направлением стала комбинированная иммунотерапия с использованием нескольких моноклональных антител. Например, усиления противоопухолевого иммунного ответа у пациентов с меланомой можно добиться с использованием сочетанной терапии ипилимумаба и ниволумаба. В исследованиях продемонстрировано преимущество комбинированной терапии по сравнению с монотерапией моноклональными антителами у пациентов с метастатической неоперабельной меланомой. Высокая частота ответа на терапию среди пациентов достигала 57,8% [39]. ОБ также была более высокой при комбинированной терапии и составила 64%, тогда как при монотерапии ниволумабом – 59%, а при терапии ипилимумабом – 45%. Однако комбинированная терапия повлекла за собой повышение риска токсичности. Побочные реакции при комбинированной терапии имели место у 95,5% пациентов. При монотерапии ниволумабом побочные реакции отмечались в 82,1% случаев, а при терапии ипилимумабом – в 86,2%. Наиболее частыми побочными реакциями были диарея (44,1%), общая слабость (35,1%) и зуд кожи (33,2%) [40].

Однако в исследовании, проведенном T. Amaral и соавт. (2020 г.), ОБ пациентов с меланомой IV стадии, получавших комбинированную терапию моноклональными антителами и монотерапией, не отличалась. Это может быть объяснено более коротким периодом последующего наблюдения, который равнялся 3 годам и при увеличении срока наблюдения статистическая разница может быть получена. Одно-, 2- и 3-летняя выживаемость пациентов – около 72, 54 и 42% соответственно. Кроме того, в данном исследовании в целом ОБ пациентов была ниже, чем сообщалось в исследованиях ранее. Авторы объясняют это тем, что 19% пациентов, принявших участие в исследовании, имели метастазы в мозг, а 36% – в печень, что значительно ухудшает ответную реакцию на терапию моноклональными антителами [34].

Напротив, в исследовании G. Long и соавт. (2017 г.) комбинированная терапия рекомендуется для пациентов с меланомой кожи, имеющих метастазы в головном мозге. В исследованиях с использованием комбинации ниволумаба и ипилимумаба по сравнению с ниволумабом и плацебо ответ на комбинированную терапию составил 44%, тогда как при монотерапии – 20%. Шестимесячная выживаемость пациентов составила 50% [41].

Таким образом, биологическая терапия с применением моноклональных антител продемонстрировала высокую эффективность для лечения пациентов с диагнозом меланомы кожи, что выражалось в увеличении ОБ пациентов. Комбинированная терапия моноклональными антителами также эффективна, хотя влечет за собой риск возникновения побочных явлений. Терапия ингибиторами иммунных контрольных точек, такими как ипилимумаб, ниволумаб и пембролизумаб – перспективное направление терапии, в области которого в настоящее время активно ведутся исследования.

Конфликт интересов. Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interests. The author declares that there is not conflict of interests.

Литература/References

1. Меланома кожи и слизистых оболочек. Клинические рекомендации. 2018. [Melanoma kozhi i slizistykh obolochek. Klinicheskie rekomendatsii. 2018 (in Russian).]
2. Garbe C, Peris K, Hauschild A et al. Diagnosis and treatment of melanoma. European consensus-based interdisciplinary guideline – Update 2016. *Eur J Cancer* 2016; 63: 201–17.
3. Малишевская Н.П., Соколова А.В., Демидов Л.В. Современное состояние заболеваемости меланомой кожи. *Мед. совет.* 2018; 10: 161–5. [Malishevskaja N.P., Sokolova A.V., Demidov L.V. Sovremennoe sostoianie zaboлеваemosti melanomoi kozhi. *Med. sovet.* 2018; 10: 161–5 (in Russian).]
4. Кабанова М.А. Эпидемиологическая ситуация по заболеваемости меланомой в России в 2015 году. Современные проблемы здравоохранения и медицинской статистики. 2017; 3: 23–36. [Kabanova M.A. Epidemiologicheskaja situatsia po zaboлеваemosti melanomoi v Rossii v 2015 godu. *Sovremennye problemy zdavoookhraneniia i meditsinskoi statistiki.* 2017; 3: 23–36 (in Russian).]
5. Канева П.Л., Мильчаков Д.Е. Сравнительная характеристика заболеваемости меланомой в некоторых субъектах Приволжского федерального округа. *Международ. научно-исследовательский журн.* 2015; 2 (33): 38–9. [Kaneva P.L., Mil'chakov D.E. Sravnitel'naja kharakteristika zaboлеваemosti melanomoi v nekotorykh sub'ektakh Privolzhskogo federal'nogo okruga. *Mezhdunar. nauchno-issledovatel'skii zhurn.* 2015; 2 (33): 38–9 (in Russian).]
6. Haurum JS. Recombinant polyclonal antibodies: the next generation of antibody therapeutics? *Drug Discov Today* 2006; 11: 655–60.
7. McDermott D, Lebbe C, Hodi FS et al. Durable benefit and the potential for long-term survival with immunotherapy in advanced melanoma. *Cancer Treatment Rev* 2014; 40 (9): 1056–64.
8. Beck A, Wurch T, Bailly C, Corvaia N. Strategies and challenges for the next generation of therapeutic antibodies. *Nat Rev Immunol* 2010; 10: 345–52.
9. Nelson AL, Dhimolea E, Reichert JM. Development trends for human monoclonal antibody therapeutics. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9: 767–74.
10. Masami S, Chie K, Atsuhiko Kato. Concise Review Therapeutic antibodies: their mechanisms of action and the pathological findings they induce in toxicity studies. *J Toxicol Pathol* 2015; 28: 133–9.
11. Foltz IN, Karow M, Wasserman SM. Evolution and Emergence of Therapeutic Monoclonal Antibodies. *Circulation* 2013; 127: 2222–30.
12. Daeron M. Fc receptor biology. *Annu Rev Immunol* 1997; 15: 203–34.
13. Chiu ML, Goulet DR, Teplyakov A, Gilliland GL. Antibody Structure and Function: The Basis for Engineering Therapeutics. *Antibodies (Basel)* 2019; 8 (4): 55.
14. Kolar GR, Capra DJ. Immunoglobulins: structure and function. In: Paul WE, ed. *Fundamental Immunology*. 5th ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2003.
15. Janda A, Bowen A, Greenspan NS, Casadevall A. Ig Constant Region Effects on Variable Region Structure and Function. *Front Microbiol* 2016; 7: 1–10.
16. Keizer RJ, Huitema AD, Schellens JH, Beijnen JH. Clinical pharmacokinetics of therapeutic monoclonal antibodies. *Clin Pharmacokinet* 2010; 49: 493–507.
17. Brunton L, Chabner BA, Knollman B. Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, Twelfth. McGraw-Hill Education/Medical; 12 edition (16 Feb. 2011).
18. Katzung B, Masters SB, Trevor AJ. *Basic and Clinical Pharmacology*, 11th Edition (Lange Basic Science). McGraw-Hill Medical; 11 edition (1 Aug. 2009).
19. Tang P, Liang S, Xu J et al. Screening of Monoclonal Antibodies for Cancer Treatment. *J Clin Exp Oncol* 2018; 7: 4.
20. Beckman RA, Weiner LM, Davis HM. Antibody constructs in cancer therapy: protein engineering strategies to improve exposure in solid tumors. *Cancer* 2007; 109 (2): 170–9.
21. Peters S, Stahel RA (eds): *Successes and Limitations of Targeted Cancer Therapy*. *Prog Tumor Res Basel Karger* 2014; 41.
22. Reslan L, Dalle S, Dumontet C. Understanding and circumventing resistance to anticancer monoclonal antibodies. *MAbs* 2009; 1 (3): 222–9.
23. Leach DR, Krummel MF, Allison JP. Enhancement of antitumor immunity by CTLA-4 blockade. *Science* 1996; 271 (5256): 1734–6.
24. Pons-Tostivint E, Latouche A, Vafllard P et al. Comparative analysis of durable responses on immune checkpoint inhibitors versus other systemic therapies: a pooled analysis of phase III trials. *JCO Precis Oncol* 2019; 3: 1–10.
25. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363 (8): 711–23.
26. Sharpe AH. Mechanisms of costimulation. *Immunol Rev* 2009; 229 (1): 5–11.
27. Egen JG, Allison JP. Cytotoxic T lymphocyte antigen-4 accumulation in the immunological synapse is regulated by TCR signal strength. *Immunity* 2002; 16 (1): 23–35.
28. Du X, Tang F, Liu M et al. A reappraisal of CTLA-4 checkpoint blockade in cancer immunotherapy. *Cell Res* 2018; 28 (4): 416–32.
29. Simon S, Labarriere N. PD-1 expression on tumor-specific T cells: friend or foe for immunotherapy? *Oncoimmunology* 2017; 7 (1): e1364828–e1364828.
30. Kil SH, Estephan R, Sanchez J et al. PD-L1 is regulated by interferon gamma and interleukin 6 through STAT1 and STAT3 signaling in cutaneous T-cell lymphoma. *Blood* 2017; 130 (Suppl. 1): 1458.
31. Przepiorka D, Ko CW, Deisseroth A et al. FDA approval: binatumomab. *Clin Cancer Res* 2015; 21 (18): 4035–9.
32. Wan MT, Ming ME. Nivolumab versus ipilimumab in the treatment of advanced melanoma: a critical appraisal. *Br J Dermatol* 2018; 179 (2): 296–300.
33. Rogiers A, Boekhout A, Schwarze JK et al. Long-Term Survival, Quality of Life, and Psychosocial Outcomes in Advanced Melanoma Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors. *J Oncol* 2019: 5269062.
34. Amaral T, Seeber O, Mersi E et al. Primary Resistance to PD-1-Based Immunotherapy – A Study in 319 Patients with Stage IV Melanoma. *Cancers* 2020; 12 (4): 1027.
35. Brahmer JR, Drake CG, Wollner I et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol* 2010; 28 (19): 3167–75.
36. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C 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): 1889–94.
37. Robert C, Schachter J, Long GV et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2015; 372 (26): 2521–32.
38. Robert C, Long GV, Brady B et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015; 372 (4): 320–30.
39. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018; 19: 1480–92.
40. Larkin J, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R et al. Abstract CT075: Overall survival (OS) results from a phase III trial of nivolumab (NIVO) combined with ipilimumab (IPI) in treatment-naïve patients with advanced melanoma (CheckMate 067). *Cancer Res* 2017; 77 (Suppl. 13): CT075.
41. Long GV, Atkinson V, Menzies AM et al. A randomized phase II study of nivolumab or nivolumab combined with ipilimumab in patients (pts) with melanoma brain metastases (mets): The Anti-PD1 Brain Collaboration (ABC). 2017; Abstract 9508.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРЕ / INFORMATION ABOUT THE AUTHOR

Кравченко Анжела Сергеевна – канд. мед наук, каф. дерматовенерологии и косметологии ФГБОУ ДПО РМАНПО. E-mail: agrevtseva@mail.ru

Anzhela S. Kravchenko – Cand. Sci. (Med.), Russian Medical Academy of Continuous Professional Education. E-mail: agrevtseva@mail.ru

Статья поступила в редакцию / The article received: 03.07.2020

Статья принята к печати / The article approved for publication: 20.08.2020