https://doi.org/10.24060/2076-3093-2025-15-1-57-65

CC BY 4.0

Check for updates

Применение ингибиторов контрольных точек иммунитета в лечении меланомы: достижения и препятствия

А.В. Султанбаев[1,2,3]

[1] Республиканский клинический онкологический диспансер, Россия, Республика Башкортостан, Уфа
[2] Башкирский государственный медицинский университет, Россия, Республика Башкортостан, Уфа
[3] Республиканский медико-генетический центр, Россия, Республика Башкортостан, Уфа

*** Контакты:** Султанбаев Александр Валерьевич, e-mail: rkodrb@yandex.ru

Султанбаев Александр Валерьевич — *к.м.н., доцент, отдел противоопухолевой лекарственной терапии, кафедра педагогики и психологии, orcid.org/0000-0003-0996-5995*

Аннотация

Данная работа представляет обзор современного состояния проблемы лечения меланомы кожи, особое внимание уделяется иммунотерапии ингибиторами контрольных точек иммунитета. Меланома как злокачественное новообразование представляет серьезную угрозу с учетом ее высокой смертности, что подчеркивает необходимость дальнейших исследований и разработок эффективных стратегий лечения. Препараты контроля точек иммунного ответа показывают значительное улучшение выживаемости у пациентов. Тем не менее проблема резистентности к препаратам остается нерешенной, так как не у всех пациентов наблюдается одинаковый ответ на лечение даже при высоких уровнях мутационной нагрузки. Очевидно, что использование иммунотерапии может сопровождаться осложнениями, что также подчеркивает необходимость индивидуализированного подхода к терапии. Необходимо учитывать мутационную нагрузку, разнообразие Т-клеточных рецепторов и наличие специфических антигенов для предсказания эффективности лечения и понимания возможной резистентности. Результаты сказанного подтверждают важность системного подхода в лечении меланомы, включающего не только применение современных препаратов, но и глубокое понимание иммунного статуса пациента. Таким образом, в работе отмечена необходимость дальнейшего изучения механизмов действия иммунотерапевтических препаратов, а также выявление биомаркеров, которые могут служить предикторами ответа на терапию. Учитывая имеющиеся достижения в области молекулярной биологии и генетики, это может привести к разработке более эффективных лечебных стратегий. Решение вопросов, связанных с индивидуализацией терапии на основании иммунного статуса, должно стать важной частью клинической практики.

Ключевые слова: меланома, TREC, Т-рецепторные эксцизионные кольца, иммунотерапия, мутации, PD1, PDL1, ингибиторы иммунных контрольных точек

Информация о конфликте интересов. Конфликт интересов отсутствует.
Информация о спонсорстве. Данная работа не финансировалась.

Для цитирования: Султанбаев А.В. Применение ингибиторов контрольных точек иммунитета в лечении меланомы: достижения и препятствия. Креативная хирургия и онкология. 2025;15(1):57–65. https://doi.org/10.24060/2076-3093-2025-15-1-57-65

Поступила в редакцию: 05.02.2025
Поступила после рецензирования и доработки: 19.02.2025
Принята к публикации: 21.02.2025

Immune Checkpoint Inhibitors in Melanoma Treatment: Advances and Obstacles

Alexander V. Sultanbaev — *Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Anticancer Drug Therapy Unit, Department of Pedagogy and Psychology, orcid.org/0000-0003-0996-5995*

Alexander V. Sultanbaev[1,2,3]

[1] Republican Clinical Oncology Dispensary, Ufa, Russian Federation
[2] Bashkir State Medical University, Ufa, Russian Federation
[3] Republican Medical Genetic Centre, Ufa, Russian Federation

*** Correspondence to:** Alexander V. Sultanbaev, e-mail: rkodrb@yandex.ru

Abstract

This paper presents a review of the state-of-the-art in skin melanoma treatment with a particular focus on immunotherapy and checkpoint inhibitors. Melanoma as a malignant neoplasm presents a serious threat given its high mortality rate, which emphasizes the need for further research and development of effective treatment strategies. Immune checkpoint inhibitors have shown a significant increase in the survival rate for skin melanoma patients. Nevertheless, the problem of drug resistance remains unresolved as a reaction to treatment differs from one patient to another even with high mutational burden. Obviously, immunotherapy may be accompanied by complications, which also emphasizes the need for an individualized approach to therapy. In order to predict treatment efficacy and understand possible resistance, mutation burden, T-cell receptor diversity, and specific antigens should be taken into account. All the above confirms the importance of a systematic approach to melanoma treatment including the use of modern drugs as well as a deep understanding of the patient's immune status. Thus, this paper outlines the need for further research in the mechanisms of action of immunotherapeutic drugs as well as for the identification of biomarkers that may serve as predictors of response to therapy. This may lead to the development of more effective treatment strategies given the available advances in molecular biology and genetics. Addressing issues related to individualization of therapy based on immune status should become an important part of clinical practice.

Keywords: melanoma, TREC, T-cell receptor excision circles, immunotherapy, mutations, PD1, PDL1, immune checkpoint inhibitors

Conflict of interest. The author declares no conflict of interest.
Sponsorship data. This work is not funded.

For citation: Sultanbaev A.V. Immune checkpoint inhibitors in melanoma treatment: Advances and obstacles. Creative surgery and Oncology. 2025;15(1):57–65. https://doi.org/10.24060/2076-3093-2025-15-1-57-65

Received: 05.02.2025
Revised: 19.02.2025
Accepted: 21.02.2025

ВВЕДЕНИЕ

Меланома кожи относится к злокачественным новообразованиям кожи нейроэктодермального происхождения из меланоцитов [1]. Пациенты с генерализованной формой демонстрируют 5-летнюю выживаемость в 23 %, что делает метастазирование меланомы основной причиной смертности [2]. На протяжении последних нескольких лет во всем мире наблюдается стабильный и неуклонный рост заболеваемости меланомой, что делает эту проблему актуальной [3].

С внедрением молекулярно-генетических методов диагностики, а также значительным прогрессом в области иммуноонкологии у пациентов с генерализованными формами злокачественных новообразований наблюдается заметное улучшение результатов лечения. Достижения в области фундаментальной медицины стали основой для создания инновационных высокоэффективных противоопухолевых препаратов, которые, в свою очередь, значительно повлияли на улучшение показателей выживаемости пациентов. Последние достижения в онкологии привели к заметному сдвигу в сторону таргетной терапии, что обусловлено более глубоким пониманием патогенеза опухолей кожи. Но при этом иммунотерапия позволила улучшить результаты лечения большинства пациентов независимо от наличия драйверных мутаций [4].

Нужно отметить, что многие годы интерфероны и традиционная химиотерапия оставались основными методами терапии меланомы кожи. Однако используемые методы лечения демонстрировали скромные результаты, поскольку медиана общей выживаемости не превышала шести месяцев, но при этом только 25 % пациентов могли рассчитывать на одногодичную выживаемость. Важным шагом в терапии меланомы стало использование интерферона, который многие годы оставался единственным вариантом иммунотерапии. Однако применение данного препарата сопровождалось выраженной токсичностью и оказывало положительный эффект только у небольшой группы пациентов [5].

Переход к более современным методам лечения меланомы стал возможен благодаря значительным достижениям в области иммунотерапии. Это связано с разработкой лекарственных препаратов, ингибирующих иммунные контрольные точки (ИКТ). Препараты, ингибирующие ИКТ, блокируют цитотоксический антиген-4, связанный с Т-лимфоцитами (CTLA-4), а также белок, способствующий программируемой гибели клеток (PD-1) или его лиганд PD-L1 [5–7]. Эти инновационные подходы к терапии существенно изменили парадигму лечения меланомы. В эру иммунотерапии такие препараты, как ипилимумаб, ниволумаб и пембролизумаб, стали первыми средствами, которые продемонстрировали значительное улучшение в показателях общей выживаемости у пациентов с меланомой. Эти достижения не только открыли новые горизонты в терапии, но и способствовали кардинальному изменению подходов к лечению и прогнозированию исходов заболевания у пациентов с меланомой [5].

Целью данной работы является обзор данных научной литературы о перспективах применения ИКТ у больных меланомой.

Роль ингибиторов иммунных контрольных точек в формировании спецефического противоопухолевого иммунитета

В последнее время значительное внимание уделяется использованию ингибиторов контрольных точек иммунитета как одного из перспективных направлений лечения злокачественных новообразований. Их применение у определенной категории пациентов может привести к достижению полного ответа, что, в свою очередь, может способствовать долгосрочной ремиссии заболевания. Однако, несмотря на эти позитивные результаты, необходимо отметить, что не у всех пациентов можно добиться одинаково положительного ответа на терапию. У некоторых пациентов на фоне лечения наблюдается прогрессия заболевания, что подчеркивает сложность и индивидуальные особенности каждого клинического случая, требующего дальнейшего изучения механизмов формирования специфического противоопухолевого иммунитета и ускользания опухоли от иммунного надзора. Таким образом, дальнейшие исследования в этой области имеют ключевое значение для оптимизации стратегий и повышения эффективности лечения меланомы [8]. При этом необходимо отметить, что даже при одинаковой мутационной нагрузке и экспрессии PD-L наблюдаются разные ответы на терапию ИКТ, что указывает на влияние множества различных факторов на формирование специфического противоопухолевого иммунитета.

Для становления противоопухолевого иммунитета необходимо формирование комплементарной связи между Т-клеточными рецепторами (TCR) и неоантигенами. Эта взаимосвязь играет ключевую роль в активации Т-клеток, что в последующем способствует распознаванию антигенов злокачественных клеток. Одним из критически важных факторов, способствующих успешному формированию специфического иммунного ответа, является разнообразие антигенов, представленных на поверхности опухолевых клеток. Это разнообразие, в свою очередь, коррелирует с мутационной нагрузкой, то есть количеством мутаций в геноме злокачественных клеток. В свою очередь, мутации ведут к образованию новых антигенов, которые могут быть распознаны иммунной системой как чужеродные. Чем выше мутационная нагрузка, тем больше вероятность формирования антигенов, которые могут запустить иммунный ответ. Из вышесказанного следует, что вероятность формирования противоопухолевого иммунитета зависит от вариабельности TCR и разнообразия неоантигенов. Таким образом, вторым важным компонентом в формировании спецефического противоопухолевого иммунитета является репертуар TCR [9, 10].

Использование препаратов ИКТ способствует достижению определенных клинических результатов, однако при изменениях антигенного профиля злокачественных клеток наблюдается утрата комплементарной связи с Т-клеточным рецептором, что зачастую характерно для иммунодефицита. Из этого следует, что одной из главных причин уклонения от иммунного надзора злокачественных новообразований является наличие первичного или вторичного состояния

иммунодефицита [9]. При этом в терапии меланомы применяются различные подходы для преодоления резистентности к ИКТ. Одной из стратегий, направленных на повышение эффективности иммунотерапии, является комбинированное использование ИКТ с разными противоопухолевыми препаратами. Эта стратегия позволяет усилить иммунный ответ и улучшить клинические результаты [11, 12].

Комбинированные методы лечения меланомы могут значительно увеличить разнообразие антигенов, что, в свою очередь, повышает вероятность формирования комплементарных связей с Т-клеточными рецепторами. Это разнообразие становится ключевым фактором в формировании более эффективного иммунного ответа. Однако следует учитывать, что такая стратегия лечения хотя приводит к более высокой частоте объективных ответов, но сопряжена с риском развития нежелательных явлений. Увеличение интенсивности терапии может вызывать как иммуноопосредованные токсические реакции, так и системные побочные эффекты, которые требуют коррекции и мониторинга. Таким образом, для пациентов с меланомой необходимость баланса между эффективностью лечения и токсичностью становится важным аспектом в разработке индивидуализированных схем терапии [13, 14].

Маркеры эффективности применения ингибиторов иммунных контрольных точек и перспективы ремодуляции иммунной системы противоопухолевыми препаратами

У больных со злокачественными новообразованиями для определения иммунодефицитных состояний можно использовать тест-системы для оценки уровня эксцизионных колец Т-клеточного рецептора (TREC) и κ-делеционного элемента (KREC) [12, 15].

В процессе применения различных схем химиотерапии у пациентов с онкологическими заболеваниями можно добиться ремодуляции иммунной системы, что сказывается на изменении их иммунного статуса [16]. Известно, что препараты, используемые для лечения меланомы, такие как интерфероны, оказывают позитивное влияние на иммунную систему, способствуя ее активации. [17, 18]. Эти факты отражают результаты в лечении пациентов с меланомой. Интерферон-альфа (ИФН-α) был одобрен и включен в клинические рекомендации и многие годы оставался единственным препаратом для адъювантной терапии меланомы IIB/C стадии. Разными авторами установлено, что ИФН-α эффективно модулирует иммунный ответ и усиливает клинический эффект при терапии анти-PD-1 препаратами. Анализ результатов лечения пациентов с операбельной меланомой III/IV стадии, которым проводилась терапия ИФН-α, а в последующем назначали пембролизумаб, показал улучшение возможности контроля заболевания [17]. Результаты исследования Донг-Донг Цзя и соавторов при меланоме продемонстрировали эффективность применения пембролизумаба в комбинации с интерфероном ИФН-α [17]. Тем не менее у определенной группы пациентов при отсутствии ожидаемого эффекта от терапии ИКТ возникает потребность в других вариантах стимуляции иммунной системы, что требует разработки новых комбинаций лекарственной терапии.

В таких ситуациях ключевым является поиск новых комбинаций лекарственных средств, которые помогут преодолеть резистентность и усилить ответ на терапию [19]. В рандомизированном клиническом исследовании III фазы, где анализировалась эффективность применения спартализумаба в комбинации с дабрафенибом и траметинибом в лечении генерализованной меланомы при наличии мутации V600 в гене BRAF, продемонстрировано улучшение как выживаемости без прогрессирования, так и объективного ответа. Тем не менее, несмотря на положительные результаты, данное исследование не достигло своей первичной конечной точки [19]. Это подчеркивает сложность и многофакторность лечения меланомы, где различные факторы могут повлиять на результаты. Из вышеизложенного следует, что необходимо дальнейшее исследование, чтобы лучше понять, как оптимизировать комбинации терапии для достижения максимального эффекта.

Таким образом, хотя современные исследования значительно углубили наше понимание механизмов действия ИКТ и их роли в улучшении контроля над заболеванием, задача выявления предикторов чувствительности к этим препаратам остается актуальной. Необходимость в выявлении биомаркеров, способных прогнозировать ответ пациентов на иммунотерапию, становится все более очевидной, поскольку это позволит индивидуализировать подходы к лечению и избегать ненужных побочных эффектов у тех, кто, возможно, не получит ожидаемой выгоды от такой терапии. При терапии меланомы в клинической практике не принято определять уровень PD-L или мутационную нагрузку (TMB), что связано с высокой частотой ответа метастатической меланомы на иммунотерапию. В целом медиана мутационной нагрузки при всех вариантах меланомы составляет 6,5 мутации на мегабайт (Мб) (250,5 мутации на экзом), с межквартильным диапазоном (Q_1–Q_3) от 2,0 до 14,4 мутаций на Мб (77,75–578,5 мутации на экзом). Несмотря на то что наблюдается прямая корреляционная зависимость между ответом на иммунотерапию и TMB, многие пациенты с высокой мутационной нагрузкой опухоли не отвечают на лечение, что убедительно свидетельствует о том, что TMB не может применяться в качестве прогностического биомаркера для терапии анти-PD1 препаратами [8].

В связи с высокой мутационной нагрузкой иммунотерапия проявляет эффективность и является одним из основных методов лечения меланомы [20]. Высокая частота мутаций повышает вероятность образования неоантигенов, которые способствуют запуску специфического противоопухолевого иммунитета [21]. При назначении иммунотерапии препаратами контроля точек иммунного ответа предотвращается взаимодействие лигандов PD-L1 с рецепторами PD1, что в последующем отражается в их исключительной эффективности при меланоме [22]. Так что целью иммунотерапии является

стимулирование иммунной системы к формированию специфического иммунитета против меланомы [23].

Известно, что рецептор PD-1 и PD-L1 лиганд экспрессируются не только на Т-лимфоцитах, но и на различных других клетках иммунной системы, включая естественные киллерные клетки (NK), моноциты и дендритные клетки. Это расширяет понимание роли PD-1/PD-L1 в регуляции иммунного ответа и подчеркивает сложность взаимодействий между различными клетками [24–26]. Путь PD-1 влияет на иммунный ответ через ряд механизмов, включая угнетение активности Т-клеток, усиление пролиферации и супрессивной функции Т-регуляторных лимфоцитов (Treg), а также снижение цитотоксической активности как В-клеток, так и NK-клеток [27].

Известно, что длительность и эффективность иммуносупрессии определяются силой взаимодействия лигандов с рецепторами. В свою очередь, взаимодействие PD-L-лигандов с PD-рецепторами позволяет не только опухоли уклоняться от иммунного надзора, но и предотвращает развитие аутоиммунных заболеваний. При этом сродство по силе между рецептором PD-1 и лигандом PD-L1 в три раза превосходит сродство, наблюдаемое между PD-1 и PD-L2. Когда PD-L1 взаимодействует с PD-1, находящимся на поверхности Т-клеток, это вызывает процессы, приводящие к истощению и дисфункции этих клеток, а также к их нейтрализации и продукции интерлейкина-10 в опухолевой ткани. Подобный механизм при сверхэкспрессии PD-L1 позволяет злокачественным новообразованиям защититься от цитотоксического воздействия Т-клеток $CD8^+$ [28].

Большая группа регуляторных белков, таких как интерлейкин-12 (IL-12) и интерферон-гамма (IFN-γ), способствуют усиленной экспрессии PD-1, а также PD-L1 и PD-L2. Этот процесс играет важную роль в регуляции иммунного ответа, предотвращая чрезмерную активацию Т-эффекторных клеток, которые могут способствовать развитию аутоиммунных реакций или хронических воспалительных процессов. Кроме того, исследования показали, что PD-L1 может ингибировать CD80, что отражает наличие сложных и многогранных взаимодействий между белками, такими как CTLA-4 и PD-1, а также другими сигнальными путями в контексте иммунной регуляции. Эти взаимодействия позволяют клеткам иммунного ответа адаптироваться к различным условиям и поддерживать баланс между активацией и подавлением, что весьма важно для поддержания гомеостаза в организме [29, 30]. Основываясь на многообещающих результатах клинических исследований, антитела, ингибирующие PD-1, а также ингибиторы PD-L1 применяют в терапии метастатической меланомы.

Отмечено, что ингибиторы PD-L1 не продемонстрировали значительного преимущества по сравнению с ингибиторами PD-1. Тем не менее известен механизм действия ингибиторов PD-1, которые, как правило, более эффективно восстанавливают активность Т-клеток, что может приводить к более выраженному противоопухолевому эффекту [31]. Это может быть связано с различиями в способности этих препаратов активировать иммунный ответ и блокировать сигналы, способствующие истощению Т-клеток.

При генерализованной меланоме широко применяются такие препараты ИКТ, как ниволумаб и пембролизумаб. Пролголимаб как новый ингибитор PD-1 в терапии нерезектабельной и метастатической меланомы обладает рядом преимуществ перед другими препаратами. Эффективность пролголимаба у пациентов с метастатической или нерезектабельной меланомой была продемонстрирована в международном многоцентровом открытом рандомизированном исследовании MIRACULUM. Действия пролголимаба базируются на блокаде сигнальных путей, что позволяет реактивировать цитотоксические Т-лимфоциты, специфичные к опухоли. Это происходит благодаря взаимодействию пролголимаба с рецептором PD-1, который играет ключевую роль в подавлении иммунного ответа на опухоли. Пролголимаб — иммуноглобулин изотипа IgG1, гибрид лямбда-каппа с молекулярной массой 149 кДа. Модификация Fc-фрагмента пролголимаба предотвращает его цитотоксическое влияние на другие клетки, экспрессирующие PD-1, что помогает минимизировать потенциальные побочные эффекты и улучшить селективность действия лекарства. Высокая аффинность этого антитела к PD-1 рецепторам позволяет достичь значительного ингибирования взаимодействия между PD-1 с лигандами PD-L1 и PD-L2 на поверхности как опухолевых клеток, так и некоторых иммунокомпетентных клеток. Таким образом, использование пролголимаба не только способствует активации противоопухолевого иммунитета, но и формирует терапевтический потенциал для лечения злокачественных новообразований, которые ранее могли быть устойчивы к другим ИКТ. Это открывает новые горизонты для врачей и пациентов, способствуя повышению эффективности терапии [25, 32–34].

Выявление роли молекул иммунных контрольных точек, таких как CTLA-4 и PD1/PD-L1, в канцерогенезе меланомы привело к разработке новых препаратов. Ингибиторы иммунных контрольных точек, которые впервые в истории терапии злокачественных новообразований вызвали устойчивый ответ у пациентов с меланомой, изменили парадигму лечения. Однако, как обсуждается в этой статье, все еще существует неудовлетворенная потребность в поиске новых препаратов для лечения меланомы. Последнее обусловлено значительной долей пациентов, не отвечающих на терапию ингибиторами контрольных точек иммунного ответа. У другой группы пациентов, у которых наблюдается первоначальный ответ на лечение, в последующем может развиваться лекарственная устойчивость даже при добавлении других препаратов к лечению [35]. Несмотря на то что в области терапии меланомы достигнуты огромные успехи, особенно в иммунотерапии, она по-прежнему демонстрирует высокую смертность после метастазирования в различные органы. Кроме того, иммуноопосредованные нежелательные явления, связанные с применением иммунотерапии, остаются основными препятствиями на пути к достижению желаемой выживаемости среди пациентов [36].

Экспрессируемый лиганд PD-L1 после связывания с PD-1 рецепторами на поверхности Т-клеток может вызывать запрограммированную гибель Т-клеток, что приводит к снижению иммунной активности и ускользанию меланомы от иммунного надзора, но при назначении препаратов контроля точек иммунного ответа реактивируется специфический противоопухолевый иммунитет [37]. И, тем не менее, из представленных результатов клинических исследований и реальной клинической практики следует, что не у всех пациентов со злокачественными новообразованиями одинаково эффективны препараты контроля иммунных точек, независимо от MSI-H и уровня экспрессии PD-L [38]. В течение продолжительного времени пациентам назначаются препараты, контролирующие иммунные точки, однако результаты многочисленных исследований не учитывают уровень TREC и KREC, которые могут служить предикторами как уровня, так и эффективности иммунотерапии [12, 15]. Понимание патогенеза и клинической картины противоопухолевого иммунитета действительно представляет собой критически важный аспект в онкологии. Проведение исследований в этой области не только способствует более эффективному управлению этими процессами, но и предоставляет возможность прогнозирования эффективности применения препаратов, контролирующих иммунные точки [39]. При этом следует учитывать неоднородность группы пациентов и гетерогенность опухоли, поскольку данные факторы оказывают значительное влияние на эффективность применения различных противоопухолевых препаратов. Это подчеркивает, что подход к ведению пациентов с гетерогенным иммунным статусом зачастую выходит за пределы стандартных клинических рекомендаций и требует междисциплинарного подхода.

Известно, что при иммунодефицитном состоянии могут наблюдаться неоплазии, что обусловлено дефицитом иммунного надзора. Кроме того, при иммунодефицитных состояниях ожидаема прогрессия меланомы и развитие резистентности к препаратам контроля иммунных точек. Из проведенного анализа можно сделать вывод о том, что у пациентов, страдающих злокачественными новообразованиями, могут возникать иммунодефицитные состояния различных степеней тяжести, которые возможно своевременно диагностировать, определяя уровни TREC/KREC [40, 41].

Существование вариаций в реакциях на терапию может быть обусловлено мутационной нагрузкой и разнообразием Т-клеточных рецепторов (TCR), а также наличием специфичных антигенов, что указывает на необходимость индивидуализированного подхода в лечении каждого пациента [42]. Следует подчеркнуть важность изучения параметров, таких как уровень эксцизионных колец Т-клеточного рецептора (TREC) и к-делеционного элемента (KREC), в контексте их возможного влияния на эффективность применения препаратов ИКТ. К сожалению, текущая клиническая практика часто игнорирует эти критерии, что может приводить к недостаточной персонализации терапии и снижению ее эффективности. Также следует обратить внимание на проблему токсичности, связанной с иммунотерапией. Хотя многие пациенты демонстрируют положительную динамику, другие сталкиваются с серьезными побочными эффектами, что также подчеркивает необходимость в разработке новых стратегий применения комбинаций препаратов, которые могут повысить терапевтическую эффективность при снижении общего риска для пациента [43, 44].

Из рассмотренных вариантов лечения особый интерес представляют комбинации иммунотерапии с цитокинами, такими как интерфероны [45]. Этот подход может стимулировать иммунный ответ и активировать противоопухолевые механизмы [41]. Однако требуются дополнительные исследования для оценки реальной клинической пользы подобных комплексных схем лечения. Высокий интерес остается к комбинации препаратов контроля точек иммунного ответа с BRAF-ингибиторами и MEK-ингибиторами [19, 21, 46, 47], которые также демонстрируют улучшение результатов контроля над заболеванием. Данные исследований свидетельствуют о том, что комбинация ингибиторов иммунных контрольных точек в сочетании BRAF-ингибиторами и MEK-ингибиторами обладает более высокой противоопухолевой активностью по сравнению с BRAF-ингибиторами и MEK-ингибиторами в отдельности [19].

На уровне клинических исследований наиболее актуальным в настоящий момент является определение предикторов ответа на терапию. Новый подход к объединению различных методов терапии и диагностики требует от клиницистов гибкости, что может стать ключевым элементом в борьбе с этой болезнью.

Таким образом, данный обзор поднимает важные вопросы и предлагает направления для дальнейших исследований, направленных на улучшение качества жизни и выживаемости пациентов с меланомой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Современные подходы к лечению меланомы кожи изменились благодаря иммунотерапии ингибиторами контрольных точек, значительно улучшившей выживаемость пациентов с метастатической формой заболевания. Проблема резистентности остается актуальной, поскольку разные пациенты реагируют на лечение по-разному даже при высокой мутационной нагрузке. Важно учитывать иммунный статус пациента для предсказания эффективности терапии и понимания возможных осложнений. Таким образом, комплексный подход, включающий индивидуализацию лечения, остается ключевым в лечении меланомы.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1 Lopes J., Rodrigues C.M.P., Gaspar M.M., Reis C.P. Melanoma management: from epidemiology to treatment and latest advances. Cancers (Basel). 2022;14(19):4652. DOI: 10.3390/cancers14194652

2 Ralli M., Botticelli A., Visconti I.C., Angeletti D., Fiore M., Marchetti P., et al. Immunotherapy in the treatment of metastatic melanoma: current knowledge and future directions. J Immunol Res. 2020;2020:9235638. DOI: 10.1155/2020/9235638

3 Okobi O.E., Abreo E., Sams N.P., Chukwuebuni O.H., Tweneboa Amoako L.A., Wiredu B., et al. Trends in melanoma incidence, prevalence, stage at diagnosis, and survival: an analysis of the United States

Cancer Statistics (USCS) Database. Cureus. 2024;16(10):e70697. DOI: 10.7759/cureus.70697

4 Shalata W., Attal Z.G., Solomon A., Shalata S., Abu Saleh O., Tourkey L., et al. Melanoma management: exploring staging, prognosis, and treatment innovations. Int J Mol Sci. 2024;25(11):5794. DOI: 10.3390/ijms25115794

5 Shah V., Panchal V., Shah A., Vyas B., Agrawal S., Bharadwaj S. Immune checkpoint inhibitors in metastatic melanoma therapy (Review). Med Int (Lond). 2024;4(2):13. DOI: 10.3892/mi.2024.137

6 Santos-Briz A., Cañueto J., Carmen S.D., Barrios B., Yuste M., Bellido L., et al. Value of PD-L1, PD-1, and CTLA-4 expression in the clinical practice as predictors of response to nivolumab and ipilimumab in monotherapy in patients with advanced stage melanoma. Am J Dermatopathol. 2021;43(6):423–8. DOI: 10.1097/DAD.0000000000001856

7 Gupta M., Stukalin I., Meyers D., Goutam S., Heng D.Y.C., Cheng T., et al. Treatment-free survival after nivolumab vs pembrolizumab vs nivolumab-ipilimumab for advanced melanoma. JAMA Netw Open. 2023;6(6):e2319607. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.19607

8 Bagchi S., Yuan R., Engleman E.G. Immune checkpoint inhibitors for the treatment of cancer: clinical impact and mechanisms of response and resistance. Annu Rev Pathol. 2021;16:223–49. DOI: 10.1146/annurev-pathol-042020-042741

9 Robert C., Lebbé C., Lesimple T., Lundström E., Nicolas V., Gavillet B., et al. Phase I study of androgen deprivation therapy in combination with anti-PD-1 in melanoma patients pretreated with anti-PD-1. Clin Cancer Res. 2023;29(5):858–65. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-2812

10 Ribas A., Wolchok J.D. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. Science. 2018;359(6382):1350–5. DOI: 10.1126/science.aar4060

11 Birnboim-Perach R., Benhar I. Using combination therapy to overcome diverse challenges of Immune Checkpoint Inhibitors treatment. Int J Biol Sci. 2024;20(10):3911–22. DOI: 10.7150/ijbs.93697

12 Султанбаев А.В., Тузанкина И.А., Мусин Ш.И., Колядина И.В., Меньшиков К.В., Султанбаев М.В. и др. Специфический противоопухолевый иммунитет и механизмы ускользания опухоли от иммунологического надзора. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2024;13(6):70–7. DOI: 10.17116/onkolog20241306170

13 Grote C., Bohne A.S., Blome C., Kähler K.C. Quality of life under treatment with the immune checkpoint inhibitors ipilimumab and nivolumab in melanoma patients. Real-world data from a prospective observational study at the Skin Cancer Center Kiel. J Cancer Res Clin Oncol. 2024;150(10):454. DOI: 10.1007/s00432-024-05981-2

14 Alrabadi N.N., Abushukair H.M., Ababneh O.E., Syaj S.S., Al-Horani S.S., Qarqash A.A., et al. Systematic review and meta-analysis efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in advanced melanoma patients with anti-PD-1 progression: a systematic review and meta-analysis. Clin Transl Oncol. 2021;23(9):1885–904. DOI: 10.1007/s12094-021-02598-6

15 Султанбаев А.В., Тузанкина И.А., Насретдинов А.Ф., Султанбаева Н.И., Мусин Ш.И., Меньшиков К.В. и др. Механизмы формирования специфического противоопухолевого иммунитета и резистентности к ингибиторам контрольных точек иммунного ответа. Вопросы онкологии. 2024;70(3):433–9. DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-3-433-439

16 Pabst L., Lopes S., Bertrand B., Creusot Q., Kotovskaya M., Pencreach E., et al. Prognostic and predictive biomarkers in the era of immunotherapy for lung cancer. Int J Mol Sci. 2023;24(8):7577. DOI: 10.3390/ijms24087577

17 Jia D.D., Niu Y., Zhu H., Wang S., Ma T., Li T. Prior therapy with pegylated-interferon alfa-2b improves the efficacy of adjuvant pembrolizumab in resectable advanced melanoma. Front Oncol. 2021;11:675873. DOI: 10.3389/fonc.2021.675873

18 Alspach E., Lussier D.M., Schreiber R.D. Interferon γ and Its important roles in promoting and inhibiting spontaneous and therapeutic cancer immunity. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2019;11(3):a028480. DOI: 10.1101/cshperspect.a028480

19 Dummer R., Long G.V., Robert C., Tawbi H.A., Flaherty K.T., Ascierto P.A., et al. Randomized phase III trial evaluating spartalizumab plus dabrafenib and trametinib for *BRAF* V600-mutant unresectable or metastatic melanoma. J Clin Oncol. 2022;40(13):1428–38. DOI: 10.1200/JCO.21.01601

20 Tran K.B., Buchanan C.M., Shepherd P.R. Evolution of molecular targets in melanoma treatment. Curr Pharm Des. 2020;26(4):396–414. DOI: 10.2174/1381612826666200130091318

21 Addeo A., Friedlaender A., Banna G.L., Weiss G.J. TMB or not TMB as a biomarker: That is the question. Crit Rev Oncol Hematol. 2021;163:103374. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2021.103374

22 Tímár J., Ladányi A. Molecular pathology of skin melanoma: epidemiology, differential diagnostics, prognosis and therapy prediction. Int J Mol Sci. 2022;23(10):5384. DOI: 10.3390/ijms23105384

23 Trocchia M., Ventrici A., Modestino L., Cristinziano L., Ferrara A.L., Palestra F., et al. Innate immune cells in melanoma: implications for immunotherapy. Int J Mol Sci. 2024;25(15):8523. DOI: 10.3390/ijms25158523

24 Willsmore Z.N., Coumbe B.G.T., Crescioli S., Reci S., Gupta A., Harris R.J., 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):544–56. DOI: 10.1002/eji.202048747

25 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;149:222–32. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.02.030

26 Zhang A., Fan T., Liu Y., Yu G., Li C., Jiang Z. Regulatory T cells in immune checkpoint blockade antitumor therapy. Mol Cancer. 2024;23(1):251. DOI: 10.1186/s12943-024-02156-y

27 Ren Z., Yang K., Zhu L., Yin D., Zhou Y. Regulatory T cells as crucial trigger and potential target for hyperprogressive disease subsequent to PD-1/PD-L1 blockade for cancer treatment. Int Immunopharmacol. 2024;132:111934. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.111934

28 Cheng W., Kang K., Zhao A., Wu Y. Dual blockade immunotherapy targeting PD-1/PD-L1 and CTLA-4 in lung cancer. J Hematol Oncol. 2024;17(1):54. DOI: 10.1186/s13045-024-01581-2

29 Hakim M.S., Jariah R.O.A., Spaan M., Boonstra A. Interleukin 15 upregulates the expression of PD-1 and TIM-3 on $CD4^+$ and $CD8^+$ T cells. Am J Clin Exp Immunol. 2020;9(3):10–21. PMID: 32704430

30 Yang J., Riella L.V., Chock S., Liu T., Zhao X., Yuan X., et al. The novel costimulatory programmed death ligand 1/B7.1 pathway is functional in inhibiting alloimmune responses in vivo. J Immunol. 2011;187(3):1113–9. DOI: 10.4049/jimmunol.1100056

31 Wang D., Wang T., Liu J., Yu H., Jiao S., Feng B., et al. Acid-activatable versatile micelleplexes for PD-L1 blockade-enhanced cancer photodynamic immunotherapy. Nano Lett. 2016;16(9):5503–13. DOI: 10.1021/acs.nanolett.6b01994

32 Yi M., Zheng X., Niu M., Zhu S., Ge H., Wu K. Combination strategies with PD-1/PD-L1 blockade: current advances and future directions. Mol Cancer. 2022;21(1):28. DOI: 10.1186/s12943-021-01489-2

33 Demidov L., Kharkevich G., Petenko N., Moiseenko V., Protsenko S., Semiglazova T., et al. A phase III study to access the safety and efficacy of prolgolimab 250 mg fixed dose administered every 3 weeks versus prolgolimab 1 mg/kg every 2 weeks in patients with metastatic melanoma (FLAT). Front Oncol. 2024;14:1385685. DOI: 10.3389/fonc.2024.1385685

34 Tjulandin S.A., Fedyanin M., Demidov L.V., Moiseyenko V., Protsenko S., Odintsova S., et al. Final results of phase II trial (MIRACULUM) of the novel PD-1 inhibitor prolgolimab in patients with advanced melanoma. Ann Oncol. 2019;(30):xi44. DOI: 10.1093/annonc/mdz451.027

35 Tran K.B., Kolekar S., Jabed A., Jaynes P., Shih J.H., Wang Q., et al. Diverse mechanisms activate the PI 3-kinase/mTOR pathway in melanomas: implications for the use of PI 3-kinase inhibitors to overcome resistance to inhibitors of BRAF and MEK. BMC Cancer. 2021;21(1):136. DOI: 10.1186/s12885-021-07826-4

36 Bahreyni A., Mohamud Y., Luo H. Recent advancements in immunotherapy of melanoma using nanotechnology-based strategies. Biomed Pharmacother. 2023;159:114243. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.114243

37 Xie R., Wang N., Peng C., Zhang S., Zhong A., Chen J. Current application of immunotherapy in melanoma. Chin Med J (Engl). 2023;136(10):1174–6. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002660

38 Liu D., Schilling B., Liu D., Sucker A., Livingstone E., Jerby-Arnon L., et al. Integrative molecular and clinical modeling of clinical outcomes to PD1 blockade in patients with metastatic melanoma. Nat Med. 2019;25(12):1916–27. DOI: 10.1038/s41591-019-0654-5

39 Hu H., Wang K., Jia R., Zeng Z.X., Zhu M., Deng Y.L., et al. Current status in rechallenge of immunotherapy. Int J Biol Sci. 2023;19(8):2428–42. DOI: 10.7150/ijbs.82776

40 Sultanbaev A.V., Musin S., Menshikov K., Sultanbaeva N., Menshikova I., Fatikhova A., et al. 99P quantitative indicators of TREC and KREC excision rings in malignant neoplasms. ESMO Open. 2023;8(1, Suppl 2):100957. DOI: 10.1016/j.esmoop.2023.100957

41 Султанбаев А.В., Мусин Ш.И, Меньшиков К.В., Султанбаева Н.И., Тузанкина И.А., Кудлай Д.А. Стратегия усиления специфического противоопухолевого иммунитета у больных с меланомой. Эффективная фармакотерапия. 2024;20(5):116–21. DOI: 10.33978/2307-3586-2024-20-5-116-121

42 Kozyra P., Krasowska D., Pitucha M. New potential agents for malignant melanoma treatment-most recent studies 2020–2022. Int J Mol Sci. 2022;23(11):6084. DOI: 10.3390/ijms23116084

43 Schneider B.J., Naidoo J., Santomasso B.D., Lacchetti C., Adkins S., Anadkat M., et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO guideline update. J Clin Oncol. 2021;39(36):4073–126. DOI: 10.1200/JCO.21.01440

44 Santomasso B.D., Nastoupil L.J., Adkins S., Lacchetti C., Schneider B.J., Anadkat M., et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with chimeric antigen receptor T-cell therapy: ASCO guideline. J Clin Oncol. 2021;39(35):3978–92. DOI: 10.1200/JCO.21.01992

45 Atkins M.B., Hodi F.S., Thompson J.A., McDermott D.F., Hwu W.J., Lawrence D.P., et al. Pembrolizumab plus pegylated interferon alfa-2b or ipilimumab for advanced melanoma or renal cell carcinoma: dose-finding results from the phase Ib KEYNOTE-029 Study. Clin Cancer Res. 2018;24(8):1805–15. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-3436

46 Atkins M.B., Lee S.J., Chmielowski B., Tarhini A.A., Cohen G.I., Truong T.G., et al. Combination dabrafenib and trametinib versus combination nivolumab and ipilimumab for patients with advanced *BRAF*-mutant melanoma: The DREAMseq Trial-ECOG-ACRIN EA6134. J Clin Oncol. 2023;41(2):186–97. DOI: 10.1200/JCO.22.01763

47 Ascierto P.A., 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 BRAF^{V600} mutation-positive advanced melanoma (IMspire150): second interim analysis of a multicentre, randomised, phase 3 study. Lancet Oncol. 2023;24(1):33–44. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00687-8

REFERENCE

1 Lopes J., Rodrigues C.M.P., Gaspar M.M., Reis C.P. Melanoma management: from epidemiology to treatment and latest advances. Cancers (Basel). 2022;14(19):4652. DOI: 10.3390/cancers14194652

2 Ralli M., Botticelli A., Visconti I.C., Angeletti D., Fiore M., Marchetti P., et al. Immunotherapy in the treatment of metastatic melanoma: current knowledge and future directions. J Immunol Res. 2020;2020:9235638. DOI: 10.1155/2020/9235638

3 Okobi O.E., Abreo E., Sams N.P., Chukwuebuni O.H., Tweneboa Amoako L.A., Wiredu B., et al. Trends in melanoma incidence, prevalence, stage at diagnosis, and survival: an analysis of the United States Cancer Statistics (USCS) Database. Cureus. 2024;16(10):e70697. DOI: 10.7759/cureus.70697

4 Shalata W., Attal Z.G., Solomon A., Shalata S., Abu Saleh O., Tourkey L., et al. Melanoma management: exploring staging, prognosis, and treatment innovations. Int J Mol Sci. 2024;25(11):5794. DOI: 10.3390/ijms25115794

5 Shah V., Panchal V., Shah A., Vyas B., Agrawal S., Bharadwaj S. Immune checkpoint inhibitors in metastatic melanoma therapy (Review). Med Int (Lond). 2024;4(2):13. DOI: 10.3892/mi.2024.137

6 Santos-Briz A., Cañueto J., Carmen S.D., Barrios B., Yuste M., Bellido L., et al. Value of PD-L1, PD-1, and CTLA-4 expression in the clinical practice as predictors of response to nivolumab and ipilimumab in monotherapy in patients with advanced stage melanoma. Am J Dermatopathol. 2021;43(6):423–8. DOI: 10.1097/DAD.0000000000001856

7 Gupta M., Stukalin I., Meyers D., Goutam S., Heng D.Y.C., Cheng T., et al. Treatment-free survival after nivolumab vs pembrolizumab vs nivolumab-ipilimumab for advanced melanoma. JAMA Netw Open. 2023;6(6):e2319607. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.19607

8 Bagchi S., Yuan R., Engleman E.G. Immune checkpoint inhibitors for the treatment of cancer: clinical impact and mechanisms of response and resistance. Annu Rev Pathol. 2021;16:223–49. DOI: 10.1146/annurev-pathol-042020-042741

9 Robert C., Lebbé C., Lesimple T., Lundström E., Nicolas V., Gavillet B., et al. Phase I study of androgen deprivation therapy in combination with anti-PD-1 in melanoma patients pretreated with anti-PD-1. Clin Cancer Res. 2023;29(5):858–65. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-22-2812

10 Ribas A., Wolchok J.D. Cancer immunotherapy using checkpoint blockade. Science. 2018;359(6382):1350–5. DOI: 10.1126/science.aar4060

11 Birnboim-Perach R., Benhar I. Using combination therapy to overcome diverse challenges of Immune Checkpoint Inhibitors treatment. Int J Biol Sci. 2024;20(10):3911–22. DOI: 10.7150/ijbs.93697

12 Sultanbaev A.V., Tuzankina I.A., Musin Sh.I., Kolyadina I.V., Menshikov K.V., Sultanbaev M.V., et al. Specific antitumour immunity and mechanisms of tumour escape from immunological surveillance. P.A. Herzen Journal of Oncology. 2024;13(6):70–7 (In Russ.). DOI: 10.17116/onkolog20241306170

13 Grote C., Bohne A.S., Blome C., Kähler K.C. Quality of life under treatment with the immune checkpoint inhibitors ipilimumab and nivolumab in melanoma patients. Real-world data from a prospective observational study at the Skin Cancer Center Kiel. J Cancer Res Clin Oncol. 2024;150(10):454. DOI: 10.1007/s00432-024-05981-2

14 Alrabadi N.N., Abushukair H.M., Ababneh O.E., Syaj S.S., Al-Horani S.S., Qarqash A.A., et al. Systematic review and meta-analysis efficacy and safety of immune checkpoint inhibitors in advanced melanoma patients with anti-PD-1 progression: a systematic review and meta-analysis. Clin Transl Oncol. 2021;23(9):1885–904. DOI: 10.1007/s12094-021-02598-6

15 Sultanbaev A.V., Tuzankina I.A., Nasretdinov A.F., Sultanbaeva N.I., Musin Sh.I., Menshikov K.V., et al. Mechanisms of formation of specific antitumor im-munity and resistance to immune checkpoint inhibitors. Problems in Oncology. 2024;70(3):433–9 (In Russ). DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-3-433-439

16 Pabst L., Lopes S., Bertrand B., Creusot Q., Kotovskaya M., Pencreach E., et al. Prognostic and predictive biomarkers in the era of immunotherapy for lung cancer. Int J Mol Sci. 2023;24(8):7577. DOI: 10.3390/ijms24087577

17 Jia D.D., Niu Y., Zhu H., Wang S., Ma T., Li T. Prior therapy with pegylated-interferon alfa-2b improves the efficacy of adjuvant pembrolizumab in resectable advanced melanoma. Front Oncol. 2021;11:675873. DOI: 10.3389/fonc.2021.675873

18 Alspach E., Lussier D.M., Schreiber R.D. Interferon γ and Its important roles in promoting and inhibiting spontaneous and therapeutic cancer immunity. Cold Spring Harb Perspect Biol. 2019;11(3):a028480. DOI: 10.1101/cshperspect.a028480

19 Dummer R., Long G.V., Robert C., Tawbi H.A., Flaherty K.T., Ascierto P.A., et al. Randomized phase III trial evaluating spartalizumab plus dabrafenib and trametinib for *BRAF* V600-mutant unresectable or metastatic melanoma. J Clin Oncol. 2022;40(13):1428–38. DOI: 10.1200/JCO.21.01601

20 Tran K.B., Buchanan C.M., Shepherd P.R. Evolution of molecular targets in melanoma treatment. Curr Pharm Des. 2020;26(4):396–414. DOI: 10.2174/1381612826666200130091318

21 Addeo A., Friedlaender A., Banna G.L., Weiss G.J. TMB or not TMB as a biomarker: That is the question. Crit Rev Oncol Hematol. 2021;163:103374. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2021.103374

22 Tímár J., Ladányi A. Molecular pathology of skin melanoma: epidemiology, differential diagnostics, prognosis and therapy prediction. Int J Mol Sci. 2022;23(10):5384. DOI: 10.3390/ijms23105384

23 Trocchia M., Ventrici A., Modestino L., Cristinziano L., Ferrara A.L., Palestra F., et al. Innate immune cells in melanoma: implications for immunotherapy. Int J Mol Sci. 2024;25(15):8523. DOI: 10.3390/ijms25158523

24 Willsmore Z.N., Coumbe B.G.T., Crescioli S., Reci S., Gupta A., Harris R.J., 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):544–56. DOI: 10.1002/eji.202048747

25 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;149:222–32. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.02.030

26 Zhang A., Fan T., Liu Y., Yu G., Li C., Jiang Z. Regulatory T cells in immune checkpoint blockade antitumor therapy. Mol Cancer. 2024;23(1):251. DOI: 10.1186/s12943-024-02156-y

27 Ren Z., Yang K., Zhu L., Yin D., Zhou Y. Regulatory T cells as crucial trigger and potential target for hyperprogressive disease subsequent to PD-1/PD-L1 blockade for cancer treatment. Int Immunopharmacol. 2024;132:111934. DOI: 10.1016/j.intimp.2024.111934

28 Cheng W., Kang K., Zhao A., Wu Y. Dual blockade immunotherapy targeting PD-1/PD-L1 and CTLA-4 in lung cancer. J Hematol Oncol. 2024;17(1):54. DOI: 10.1186/s13045-024-01581-2

29 Hakim M.S., Jariah R.O.A., Spaan M., Boonstra A. Interleukin 15 upregulates the expression of PD-1 and TIM-3 on CD4$^+$ and CD8$^+$ T cells. Am J Clin Exp Immunol. 2020;9(3):10–21. PMID: 32704430

30 Yang J., Riella L.V., Chock S., Liu T., Zhao X., Yuan X., et al. The novel costimulatory programmed death ligand 1/B7.1 pathway is functional in inhibiting alloimmune responses in vivo. J Immunol. 2011;187(3):1113–9. DOI: 10.4049/jimmunol.1100056

31 Wang D., Wang T., Liu J., Yu H., Jiao S., Feng B., et al. Acid-activatable versatile micelleplexes for PD-L1 blockade-enhanced cancer photodynamic immunotherapy. Nano Lett. 2016;16(9):5503–13. DOI: 10.1021/acs.nanolett.6b01994

32 Yi M., Zheng X., Niu M., Zhu S., Ge H., Wu K. Combination strategies with PD-1/PD-L1 blockade: current advances and future directions. Mol Cancer. 2022;21(1):28. DOI: 10.1186/s12943-021-01489-2

33 Demidov L., Kharkevich G., Petenko N., Moiseenko V., Protsenko S., Semiglazova T., et al. A phase III study to access the safety and efficacy of prolgolimab 250 mg fixed dose administered every 3 weeks versus prolgolimab 1 mg/kg every 2 weeks in patients with metastatic melanoma (FLAT). Front Oncol. 2024;14:1385685. DOI: 10.3389/fonc.2024.1385685

34 Tjulandin S.A., Fedyanin M., Demidov L.V., Moiseyenko V., Protsenko S., Odintsova S., et al. Final results of phase II trial (MIRACULUM) of the novel PD-1 inhibitor prolgolimab in patients with advanced melanoma. Ann Oncol. 2019;(30):xi44. DOI: 10.1093/annonc/mdz451.027

35 Tran K.B., Kolekar S., Jabed A., Jaynes P., Shih J.H., Wang Q., et al. Diverse mechanisms activate the PI 3-kinase/mTOR pathway in melanomas: implications for the use of PI 3-kinase inhibitors to overcome resistance to inhibitors of BRAF and MEK. BMC Cancer. 2021;21(1):136. DOI: 10.1186/s12885-021-07826-4

36 Bahreyni A., Mohamud Y., Luo H. Recent advancements in immunotherapy of melanoma using nanotechnology-based strategies. Biomed Pharmacother. 2023;159:114243. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.114243

37 Xie R., Wang N., Peng C., Zhang S., Zhong A., Chen J. Current application of immunotherapy in melanoma. Chin Med J (Engl). 2023;136(10):1174–6. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002660

38 Liu D., Schilling B., Liu D., Sucker A., Livingstone E., Jerby-Arnon L., et al. Integrative molecular and clinical modeling of clinical outcomes to PD1 blockade in patients with metastatic melanoma. Nat Med. 2019;25(12):1916–27. DOI: 10.1038/s41591-019-0654-5

39 Hu H., Wang K., Jia R., Zeng Z.X., Zhu M., Deng Y.L., et al. Current status in rechallenge of immunotherapy. Int J Biol Sci. 2023;19(8):2428–42. DOI: 10.7150/ijbs.82776

40 Sultanbaev A.V., Musin S., Menshikov K., Sultanbaeva N., Menshikova I., Fatikhova A., et al. 99P quantitative indicators of TREC and KREC excision rings in malignant neoplasms. ESMO Open. 2023;8(1, Suppl 2):100957. DOI: 10.1016/j.esmoop.2023.100957

41 Sultanbaev A.V., Musin Sh.I., Menshikov K.V., Sultanbaev N.I., Tuzankina I.A., Kudlay D.A. Strategy for enhancing specific antitumor immunity in patients with melanoma. Effective pharmacotherapy. 2024;20(5):116–21 (In Russ.). DOI: 10.33978/2307-3586-2024-20-5-116-121

42 Kozyra P., Krasowska D., Pitucha M. New potential agents for malignant melanoma treatment-most recent studies 2020–2022. Int J Mol Sci. 2022;23(11):6084. DOI: 10.3390/ijms23116084

43 Schneider B.J., Naidoo J., Santomasso B.D., Lacchetti C., Adkins S., Anadkat M., et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO guideline update. J Clin Oncol. 2021;39(36):4073–126. DOI: 10.1200/JCO.21.01440

44 Santomasso B.D., Nastoupil L.J., Adkins S., Lacchetti C., Schneider B.J., Anadkat M., et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with chimeric antigen receptor T-cell therapy: ASCO guideline. J Clin Oncol. 2021;39(35):3978–92. DOI: 10.1200/JCO.21.01992

45 Atkins M.B., Hodi F.S., Thompson J.A., McDermott D.F., Hwu W.J., Lawrence D.P., et al. Pembrolizumab plus pegylated interferon alfa-2b or ipilimumab for advanced melanoma or renal cell carcinoma: dose-finding results from the phase Ib KEYNOTE-029 Study. Clin Cancer Res. 2018;24(8):1805–15. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-3436

46 Atkins M.B., Lee S.J., Chmielowski B., Tarhini A.A., Cohen G.I., Truong T.G., et al. Combination dabrafenib and trametinib versus combination nivolumab and ipilimumab for patients with advanced *BRAF*-mutant melanoma: The DREAMseq Trial-ECOG-ACRIN EA6134. J Clin Oncol. 2023;41(2):186–97. DOI: 10.1200/JCO.22.01763

47 Ascierto P.A., 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 $BRAF^{V600}$ mutation-positive advanced melanoma (IMspire150): second interim analysis of a multicentre, randomised, phase 3 study. Lancet Oncol. 2023;24(1):33–44. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00687-8