

Д.Б. Корман

**Эволюция лекарственной терапии меланомы**

ФГБН «Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН», Москва

**Рассмотрены лекарственные препараты, применяемые для лечения меланомы, начиная с дакарбазина и кончая иммунотерапевтическими препаратами, принятыми для практического использования в последние годы. Для каждого препарата охарактеризованы его эффективность по разным параметрам, основные мишени и механизмы действия.**

**Ключевые слова:** меланома, химиотерапия, иммунотерапия

До сравнительно недавнего времени меланома (М) относилась к числу опухолей, малочувствительных к имевшимся противоопухолевым средствам. Объективный эффект (ОЭ) регистрировался редко, как правило, был непродолжительным, хотя в отдельных случаях и такое лечение приводило к весьма выразительным эффектам, что подтверждало мнение клиницистов о непредсказуемости этой опухоли.

Ситуация коренным образом изменилась в последние годы, когда в клетках М и в эффекторных клетках иммунной системы были обнаружены молекулярные мишени, воздействуя на которые с помощью специально синтезированных химических соединений или биотехнологических препаратов, удалось добиться существенно более высокой эффективности лекарственного лечения. Введение в клиническую практику после 2011 г. шести новых препаратов, с помощью которых впервые удалось до-

стоверно увеличить общую выживаемость (ОВ) больных распространенной М, явилось одним из важнейших достижений противоопухолевой химиотерапии. Однако для практикующих химиотерапевтов остаются существенные трудности интегрирования этих препаратов в приемлемые схемы лечения. Это обусловлено необходимостью учитывать не только особенности механизмов действия и профилей токсичности этих препаратов, но и соотношение стоимость - эффективность, имея в виду современные цены на эти препараты [38].

Современные возможности лекарственной терапии М представлены в табл. 1.

Среди «классических» цитостатиков препараты лишь двух групп обладают существенной противоопухолевой активностью при М. Это имидазол-карбоксамид (дакарбазин, DTIC), его производное темозоламид (темодал) и нитрозоалкилмочевины (нитрозометилмочевины, CCNU, мюстофоран, араноза). Основной мишенью для этих препаратов является ДНК, а механизм повреждения ДНК обусловлен их алкилирующей активностью.

Эталонным препаратом в лекарственной терапии М считается синтезированный в 1959 г. **дакарбазин (Д)**; FDA зарегистрировало его по этому показанию в 1975 г. Клиническая значимость Д определяется именно тем, что с его помощью впервые удалось показать принципиальную возможность лекарственного лечения М [10].

Таблица 1. Препараты, применяемые в терапии меланомы

Группы препаратов	Препараты	Мишени и механизмы действия
<u>Алкилирующие агенты</u> - производные имидазолкарбоамида - нитрозоалкилмочевины	Дакарбазин, темозоламид Нитрозометилмочевины, CCNU, мюстофоран, араноза	Алкилирование O <sup>6</sup> гуанина в пуриновых основаниях ДНК. Образование разрывов и сшивок ДНК
<u>Ингибиторы внутриклеточных сигнальных путей</u>	Вемурафениб, дабрафениб Траметиниб, кобиметиниб, селуметиниб,	Ингибиторы BRAF V600 Ингибиторы MEK
<u>Цитокины</u>	Интерлейкин -2 Интерферон-α	Повышение опухоль-специфичной активности и пролиферации Т-лимфоцитов
<u>Ингибиторы контрольных точек</u>	Ипилимумаб, тремелимумаб Ниволумаб, пембролизумаб	Моноклональные антитела, блокирующие CTLA-4 Анти PD-1 моноклональные антитела
<u>Онколитические вирусы</u>	Имлигин (Talimogen Laherparepvec)	Генетически модифицированный HSV1. Лизис и апоптоз опухолевой клетки

При лечении Д ОЭ достигается в 10-20% случаев, у ~ 5% больных регистрируется полная регрессия (ПР). Эффекты непродолжительны (в среднем 6 мес.), у отдельных больных они могут быть более длительными. На ОВ это не сказывалось [21, 55].

Об эффективности Д в монотерапии М можно судить по результатам анализа 8 рандомизированных исследований, в которых Д использовался в качестве контроля. ОЭ регистрировался в 8-30% случаев, в среднем в 13,4%. Медиана ОВ колебалась от 5,6 до 11 мес., при этом в среднем 27% больных прожили более 1 года. Именно эти цифры стали контрольными при поисках более эффективных препаратов для лечения М [64].

Д стал основой для разработки разных схем комбинированной химиотерапии (КХТ), в которых он сочетался с разными цитостатиками. В специальных сравнительных исследованиях достоверных преимуществ применения этих схем перед монотерапией Д не отмечалось, однако, КХТ сопровождалось усилением токсичности [12].

**Темозоламид (Т)** - аналог Д - синтезирован в 1984 г., клинические испытания проведены в начале 1990-х годов. Непосредственная эффективность Т при метастатической М сопоставима с эффективностью Д [64]. В то же время, в рандомизированном исследовании (305 больных) среднее время до прогрессирования (ВП) было больше у больных, получавших Т (1,9 мес. против 1,5 мес.) ( $p=0,01$ ). Однако, медианы ОВ достоверно не различались (7,7 и 6,4 мес. соответственно) [39].

Сочетание Т с другими цитостатиками не привело к улучшению результатов. Как показал мета-анализ 5 рандомизированных исследований, в которых сравнивалась эффективность Т и комбинаций на его основе, КХТ привела к увеличению частоты ОЭ, однако, это не сопровождалось повышением 1-годовой выживаемости [22].

Преимуществом Т считается способность проникать через ГЭБ и накапливаться в ткани мозга. В специальном исследовании (151 больной с метастазами М в головной мозг) ОЭ при лечении Т наблюдали у 7% больных, ранее не получавших химиотерапию, и у 3% ранее леченых больных; медиана ОВ в обеих группах была небольшой (3,5 и 2, 2 мес.) [5]. Опыт практического применения Т показал, что регрессия метастазов М в головной мозг при лечении Т действительно регистрируется редко и не влияет на ОВ [64].

Другую группу алкилирующих препаратов с доказанной эффективностью при М представляют **производные нитрозомочевины (ПНМ)**,

введенные в клиническую практику для лечения больных М практически в то же время, что и Д. Среди ПНМ следует выделить **нитрозометилмочевину (НММ)** и ее производное - **аранозу** и хлорэтильные ПНМ (**ломустин (CCNU)**, **фотемустин (мюстофоран)**). НММ и араноза, подобно Д и Т, являются метилирующими агентами и повреждают ДНК в результате взаимодействия метильной группы с  $O^6$  гуанином, тогда как хлорэтильные ПНМ приводят к появлению межцепочных сшивок  $N^1$  гуанин- $N^1$  цитозин [3, 4].

Эффективность ПНМ при М в целом совпадает с эффективностью производных имидазол карбоксиамида. Лечение этими препаратами приводит к ОЭ у 15-20% больных, хотя в отдельных исследованиях ОЭ отмечался до 30-50% случаев. Как правило, эти эффекты были временными, в среднем продолжались 6-9 месяцев и не приводили к достоверному увеличению ОВ. Описаны отдельные случаи весьма длительных ПР (до 3 и более лет) после применения ПНМ, в том числе, при метастазах в головной мозг [1, 2].

В последние годы из ПНМ наиболее часто применяется **мюстофоран**. В мультицентровом исследовании, охватившем 19 стран (229 больных), показано, что мюстофоран превосходит Д по частоте достижения ОЭ (15,2% против 6,8%,  $p=0,043$ ), однако медианы ВП и ОВ не различались. В этом исследовании зарегистрирована низкая эффективность мюстофорана при метастазах М в головной мозг. В сравниваемых группах наблюдалось всего по одному случаю ЧР (5,0 и 5,3% от больных имевших метастазы в мозг [6].

Исследованы различные схемы КХТ М на основе НММ, которую сочетали с Д, винкристином, цисплатином, блеомицином, проспидином. Показано, что некоторые комбинации существенно превосходят эффективность монотерапии НММ, при этом в 10-15% случаев достигалась ПР, часть больных с ПР прожили более 3-5 лет. Медиана ОВ больных, леченых с клиническим эффектом, более чем в 4 раза ( $p<0,001$ ) превосходила медиану ОВ больных, получавших такое же лечение без эффекта [1, 2].

Следующий этап развития химиотерапии М связан с **таргетными препаратами**.

Первым таргетным препаратом, указывающим на реальность повышения ОВ больных распространенной М по сравнению с применением Д, стал вемурафениб (В) [10].

**Вемурафениб** относится к группе таргетных препаратов, основной механизм действия которых обусловлен ингибированием белков внутриклеточных сигнальных путей. Мишенью для действия В является белок BRAF, активиру-

ющийся вслед за активацией предшествующего в сигнальном каскаде белка RAS и передающий митогенный сигнал следующему белку этого каскада (MEK) [4].

При изучении белков этого митогенного каскада обнаружено, что для многих опухолей характерно появление мутантных форм белков. В частности, установлено, что мутация гена одного из белков семейства RAF сопровождается появлением в опухолях мутированного белка BRAF (мутация V600E). В результате, в сигнальной цепи появляется белок, способный самостоятельно инициировать митогенный сигнал и стимулировать клеточную пролиферацию. Была обнаружена высокая, до 60-80%, частота этой мутации в клетках М, что послужило основанием для разработки препаратов, мишенью для которых является мутированный BRAF, и предназначенных специально для лечения М [10].

Вемурафениб синтезировался как специфический ингибитор белка BRAF с мутацией V600E. Связываясь с АТФ-связывающим сайтом этого белка, В прерывает гиперактивированный сигнальный путь BRAF/MEK/ERK, что ведет к индукции апоптоза клеток М. Способность В ингибировать рост клеток М с BRAF V600E в опытах *in vitro* впервые показана в 2008 г. В отношении клеток М без этих мутаций В полностью неактивен, более того он может парадоксально стимулировать нормальный BRAF и тем самым промотировать рост опухолей с «диким BRAF». Не случайно в разрешении на применение В при М, выданном в 2011-2012 гг. в США, Канаде, Европейском Союзе, отмечалось, что В показан больным М с доказанной BRAF V600E мутацией [4, 10].

Основанием для разрешения В стали результаты рандомизированного исследования (BRIM-3) (675 ранее не леченых больных с меланомой IIIc и IV стадий с мутациями BRAF V600), в котором отмечена большая медиана ОБ больных, получавших В, по сравнению с больными, леченными Д (13,6 мес. и 9,7 мес.,  $p=0,0008$ ), и увеличение у них ВП (6,9 мес. и 1,6 мес.,  $p<0,0001$ ). Следует отметить, что, хотя ОЭ от применения В отмечался довольно часто (48%), однако ПР были редки – всего у 2 из 106 пациентов, леченых с ОЭ. Положительный эффект начинал регистрироваться в среднем через 1,5 мес. после начала лечения. Непосредственная эффективность Д в этом исследовании также оказалась низкой – всего 5%, возможно из-за того, что М с мутацией BRAF V600 имеет более агрессивное течение [34]. Эффективность В у больных, ранее получавших терапию цитостатиками, оказалась практически такой же, как у ранее не леченых больных [17].

Уже во время I-II фаз изучения В была отмечена определенная эффективность при метастазах в мозг. В специальном исследовании из 19 пациентов с измеряемыми метастазами уменьшение размеров опухоли > 30% отмечено у 7(37%), из них лишь у 3 (16%) регистрировалась ЧР. Медиана ВП составил 3,9 мес., медиана ОБ – 5,9 мес. [11].

В достаточно токсичен – анализ ПЯ, отмеченных при лечении 3226 больных М в 44 странах, показал, что различные побочные явления (ПЯ) 3-4-й степени отмечались у 46% пациентов [27]. Во время исследования III фазы у 38% больных потребовалось отменить лечение или изменить дозу из-за ПЯ. В этом исследовании была подтверждена высокая вероятность развития у больных, получающих В, плоскоклеточного рака кожи, который возник у 19%; у 10% развивалась кератоакантома [34].

Примерно 40% больных М с BRAF V600E оказываются первично резистентными к В. У большинства больных с первоначально чувствительными опухолями, спустя несколько мес. после быстрой регрессии, на фоне продолжающейся терапии наступает прогрессирование. Развитие резистентности к В связывают с реактивацией других сигнальных путей [4, 10, 56, 58].

В 2013 г. в клиническую практику для лечения М был введен еще один ингибитор BRAF V600E – **дабрафениб (ДР)**, также являющийся селективным ингибитором BRAF V600E в результате связывания с АТФ сайтом BRAF киназы.

Обобщенный анализ результатов испытаний ДБ показал, что препарат может с эффектом применяться при М - ОЭ отмечался в 53% случаев, ПР в - 6%, медиана ВП - 6,7 месяца, медиана ОБ - 15,9 мес., 1-годовая выживаемость - 58% [35, 36].

В многоцентровом рандомизированном исследовании III фазы (733 ранее не леченых больных М III-IV стадии) установили, что ДР превосходит Д - медиана ВП была выше в группе ДР (5,1 мес. и 2,7 мес.,  $p<0,0001$ ). Через 1 год после начала исследования лечение ДР продолжали 57% больных, лечение Д лишь 22% [19]. После регистрации прогрессирования 28 больных, первоначально получавших Д, были переведены на лечение ДР, и у 13 (46%) была получена ЧР [35]. В специальном исследовании (172 пациента) установлена эффективность ДР у 39% ранее не леченых больных с метастазами в мозг и у 31% пациента с прогрессированием после ранее проведенного локального лечения. Медиана ВП у этих больных составила 16 нед., медиана ОБ - 31-33 нед. [35].

Сравнительных исследований В и ДР не проводилось. Анализ опубликованных данных

о препаратах показал, что, судя по частоте ремиссий, их длительности и влиянию на ОВ, они равно эффективны. Однако, эффективность при метастазах М в головной мозг считается доказанной только для ДР. Характер ПЯ одинаков, но кожные проявления токсичности при лечении ДР встречаются реже, в частности развитие плоскоклеточного рака кожи регистрировалось в среднем в 5% случаев [35, 36].

Одним из механизмов резистентности к ингибиторам BRAF считается реактивация в результате гиперфосфорилирования следующего за RAF сигнального белка MEK, обнаруженная в 80% случаев М, леченных ингибиторами BRAF. Исходя из этого, следующим шагом в создании таргетных препаратов для лечения М стало создание MEK ингибиторов - траметиниб, кобиметиниб, селуметиниб [58].

Во время клинических испытаний **траметиниба (ТМ)** показано, что эффективность ТМ у больных с М BRAF V600 ниже, чем у ингибиторов BRAF (ОЭ, в основном в виде ЧР, регистрировался у 33% больных с медианой ремиссии 5,7 мес.). При опухолях с диким типом BRAF эффективность была невысокой (10%). Ни в одном случае не отмечалось развития плоскоклеточного рака кожи, однако, в отличие от ингибиторов BRAF, применение ТМ сопровождалось кардиотоксичностью (7%) и нарушением зрения (9%) [15].

В сравнительном исследовании III фазы показано преимущество ТМ (по частоте достижения ОЭ, длительности ПР и ОВ) перед Д или паклитакселем. Результаты этого исследования стали основанием для одобрения препарата FDA в 2013 г. [16, 30].

**Кобиметиниб (К)** также является ингибитором MEK, однако в отличие от Т, обладающего высокой аффинностью к нефосфорилированному MEK, К наиболее значительно ингибирует pMEK. Предполагается, что с этим связана его активность при BRAF V600, поскольку в мутантных клетках обнаруживается высокий уровень pMEK. Эффективность К в монотерапии М не изучалась, за исключением исследования I фазы, где была определена максимально переносимая доза. Изучение К сразу было направлено на оценку эффективности его комбинации с ингибиторами BRAF [58].

Еще один ингибитор MEK – **селуметиниб (С)** – селективно блокирует MEK в клетках с активирующими мутациями в генах *GNAQ* и *GNA11*. Эти мутации обнаружены в 80% увеальных М. Очевидно, с этим связана эффективность С при увеальной М. В специальном сравнительном исследовании у больных метастатической увеальной М (101 пациент) зарегистрирована регрессия опухоли у 49% больных,

леченных С; при применении Т ОЭ не наблюдали. Лечение С привело к достоверному увеличению ВП (15, 9 нед. против 7 нед.). Хотя ОВ в сравниваемых группах статистически не различалась (10,8 мес. и 9,4 мес.), тем не менее, на основании результатов этого исследования FDA присвоило С статус орфанного препарата для лечения увеальной М [8].

При М кожи эффективность монотерапии С невысока. В сравнительном рандомизированном исследовании (200 больных М кожи III-IV стадий, ранее не получавших химиотерапию) результаты применения С и Т были одинаковы. ОЭ регистрировался в 5,8% и 9,4% случаев, медиана ВП составила 78 и 80 дней соответственно [36].

Комбинация С с Д не улучшила отдаленные результаты лечения больных М кожи с BRAF V600 мутациями по сравнению с применением одного Д (медиана ОВ составила 13,8 мес. и 10,5 мес.,  $p=0,3$ ), хотя ВП увеличилось (5,6 мес. и 3,0 мес.,  $p=0,02$ ) [48].

Поскольку ингибиторы BRAF и MEK различаются по непосредственным мишеням для их действия, предполагалось, что их сочетание может повысить эффективность лечения. Действительно, в нескольких многоцентровых рандомизированных исследованиях обнаружена более высокая эффективность комбинированной терапии ДР и ТМ перед применением одного ДР (по частоте получения ОЭ и ВП) [16, 29].

Показано, что у ранее нелеченых больных М с мутациями BRAFV600 эта комбинация достоверно более эффективна, чем применение одного В. Частота ОЭ составила 64% и 51%, ВП – 11,4 и 7,3 мес., 1-годовая выживаемость 72% и 65% соответственно ( $p=0,005$ ). Частота серьезных ПЯ была одинаковой, однако рак кожи и кератоакантома реже встречались в группе комбинированной терапии (1% против 18%) [51].

Комбинации В с К превосходила эффект монотерапии В – ОЭ отмечался в 68% и 45% случаев ( $p<0,001$ ), ПР в 10% и 4%, медиана ВП составляла 9,9 мес. и 6,2 мес., 9-месячная выживаемость – 81% и 73 % ( $p=0,046$ ). В ноябре 2015 г. FDA разрешило применение этой комбинации для лечения больных М с BRAF V600 мутациями [28, 58].

**Иммунотерапия (ИТ)** М до появления таргетных препаратов ограничивалась на практике использованием цитокинов - интерферонов ( $\alpha$  и  $\gamma$ ) и интерлейкина-2 (ИЛ-2), и основывалась на концепции стимуляции общего противоопухолевого иммунного ответа. Эффективность ИТ распространенной М в целом не превосходила эффективность химиотерапии (объективный эффект регистрировался в 10-15% случаев), однако, у отдельных групп пациентов при использовании высоких доз ИЛ-2 регистрирова-

лись весьма длительные ПР, в том числе при поражении висцеральных органов. Это явилось основанием для разрешения FDA в 1992 г. применения высоких доз **рекомбинантного ИЛ-2** при лечении метастатической М. Однако, ИТ ИЛ-2 не приводит к увеличению ОБ и сопровождается развитием серьезных ПЯ, напоминающих проявления септического шока, что требует тщательной селекции больных и проведение лечения лишь в специализированных клиниках. Токсичность высоких доз ИЛ-2 препятствовала проведению сравнительных исследований со стандартной терапией. Тем не менее, обнаружение противоопухолевой активности при лечении больных М высокими дозами ИЛ-2 имело принципиальное значение, т.к. показало возможность длительного контроля метастатической М с помощью агента, мишенью для которого является только иммунная система [10, 41, 43, 61].

Интерфероны, в основном **интерферон- $\alpha$ 2b (ИФ)**, изучались при М преимущественно в качестве средств адъювантной терапии. В нескольких исследованиях продемонстрировано существенное продление ВП и некоторое увеличение ОБ при длительном применении высоких доз ИФ, однако, в целом результаты были противоречивыми, а токсичность лечения высокой. Широкого распространения это лечение не получило [7, 40].

Показано, что новая лекформа ИФ (пегилированный интерферон) (ПЭГ ИФ) более эффективна и менее токсична, и в 2011 г. FDA одобрило применение ПЭГ ИФ в адъювантной терапии М высокого риска [32]. Однако, недавно опубликованные результаты рандомизированного исследования (909 пациентов) показали отсутствие преимуществ ПЭГ ИФ перед применением малых доз ИФ в течение 2 лет после резекции меланомы IА-IIIВ стадий. В тоже время в группе ПЭГ ИФ в 2 раза чаще ( $p < 0,001$ ) больные досрочно прекращали лечение из-за побочных явлений [14].

Проведено много исследований по оценке эффективности разных комбинаций химиотерапевтических препаратов с ИЛ-2 или ИФ. Мета-анализы рандомизированных исследований, в которых сравнивалась эффективность иммунохимиотерапии и полихимиотерапии, показали, что при применении иммунохимиотерапии чаще регистрировался ОЭ, однако, на ОБ это не сказалось. Негематологическая и гематологическая токсичность иммунохимиотерапии были существенно выше [7].

Механизмы противоопухолевого действия цитокинов остаются до конца невыясненными. Предполагается, что ИЛ-2 может повышать опухоль-специфичную активность и пролиферацию

Т-клеток, а ИФ способен усиливать презентацию опухолевых антигенов Т-клеткам. Имеются данные, которые интерпретируются как указание на то, что цитокины могут влиять на процессы пролиферации и дифференцировки опухолевых клеток, на ангиогенез, оказывать про-апоптотическое действие [10, 32].

Хотя на клетках М экспрессируется несколько специфичных антигенов, в опухолях имеется выраженная лимфоидная инфильтрация, а в крови больных М циркулируют CD8+ Т-клетки, специфичные против меланомных антигенов; тем не менее, клетки М «ускользают» от действия цитотоксических клеток иммунной системы [25, 42].

Причиной этого феномена считается наличие механизмов отрицательной регуляции Т-лимфоцитов, которая блокирует их цитотоксичность. В норме эти механизмы предупреждают развитие избыточных иммунологических реакций. Опухолевые клетки и клетки микроокружения стимулируют эти механизмы, что препятствует иммунологической элиминации опухолевых клеток. Исходя из этих представлений, новые подходы к ИТ М, развиваемые с начала 2000-х годов, основаны не на стимуляции иммунного ответа, а на восстановлении способности Т-лимфоцитов проявлять цитотоксическую активность.

Один из механизмов отрицательной регуляции Т-лимфоцитов обусловлен экспрессией на их поверхности антигена CTLA-4 (рецептор иммунной контрольной точки), который блокирует связывание сигнального рецептора CD28 на поверхностной мембране Т-лимфоцита с его лигандами CD80/CD86 на антигенпрезентирующей клетке. Это связывание («сигнал 2») необходимо для инициализации цитотоксического действия Т-лимфоцита и превращения его в CD8+ эффекторную Т-клетку, способную распознавать и элиминировать клетки, несущие чужие антигены [25, 41].

В результате связывания CDLA-4 с CD80/86 (вследствие более высокой аффинности к ним по сравнению с CD28) формируется отрицательный сигнал, который ингибирует цитотоксичность Т-лимфоцитов и их экспансию. CDLA-4 экспрессируется во время ранней активации Т-лимфоцитов в лимфоидной ткани.

О физиологической роли CDLA-4 в предупреждении избыточной иммунологической реакции свидетельствовали эксперименты на мышцах с «выключенной» экспрессией *CDLA-4*, что приводило к развитию фатального лимфопролиферативного синдрома.

Таким образом, CTLA-4 представляет собой мишень, воздействуя на которую, можно восстановить цитотоксичность Т-лимфоцитов [25, 41, 42, 61, 62, 63].

Этот подход был реализован созданием препарата **ипилимумаб (И)**, который представляет собой рекомбинантное человеческое моноклональное антитело (МАТ) (IgG1), блокирующее CTLA-4, позволяя тем самым связаться антигену с рецептором CD28 лимфоцита и начать иммунологическую цитотоксическую реакцию [41].

При клинических испытаниях И впервые в практике лекарственной терапии метастатической М была продемонстрирована возможность достижения не только ОЭ у определенной части больных, но и достоверного увеличения ОБ. Это дало основание FDA в 2011 году разрешить применение И для лечения распространенной М. Следует отметить, что И стал первым препаратом, принятым FDA для лечения М, после разрешения в 1992 высоких доз ИЛ-2 [10, 44].

ОЭ при применении И по данным разных исследований колебался от 20 до 40%, при этом у ~10% пациентов достигались ПР. Характерно, что часто регрессия опухоли начинала регистрироваться спустя несколько недель и месяцев после начала лечения, а в ряде случаев, спустя месяцы и годы после его окончания, первоначальная ЧР трансформировалась в ПР. Получаемые ремиссии были весьма продолжительными, у некоторых пациентов более 5-8 лет [41, 44, 62, 63].

Отсроченную регрессию опухоли после лечения И объясняют тем, что необходимо определенное время, чтобы Т-лимфоциты с заблокированным CTLA-4 могли активироваться, инфильтрировать опухоль и оказать цитотоксическое действие [41].

Обобщенный анализ ОБ1861 пациента с распространенной М, получавших лечение И, показал, что 3-летняя ОБ составила 22%, в том числе у ранее не леченых больных 26%, у ранее леченых - 20%. Обнаружено, что через 3 года кривые выживаемости выходят практически на «плато», что расценивается как указание на сохранение противоопухолевого иммунного ответа после прекращения применения И [53].

В ретроспективном исследовании показано, что медиана ОБ больных распространенной М, леченных И не различалась у больных с BRAF и NRAS мутациями и «диким» типом опухоли [33]. Повторное применение И, при прогрессировании после первоначального эффекта может привести к дальнейшему контролю над опухолью [49].

По данным J. Wolchok et al., во время испытаний И и после его одобрения для клинической практики, лечение И получили около 17 000 больных М. Накопленный опыт позволил установить ряд особенностей действия И, отличающих его от цитостатиков. Выявлено 4 типа ответа опухоли на И: 1) регрессия опухоли,

2) стабилизация с медленным постоянным уменьшением размеров опухоли, 3) отсроченная регрессия опухоли после первоначального увеличения ее размеров, 4) эффективность при появлении новых очагов. Последние три типа эффекта не наблюдаются при лечении цитостатиками и, хотя при лечении И они встречаются не часто (~ в 10% случаев), тем не менее могут вести к существенному увеличению ОБ. Кстати, эти особенности действия И (и вероятно других иммунотерапевтических препаратов) потребовали модифицировать критерии оценки эффекта таких препаратов, используемые в клинических исследованиях [63].

Практически одновременное введение в практику В и И поставило вопрос о порядке применения препаратов в терапии 1-й линии. Считается, что И может рассматриваться как препарат 1-й линии при М с «диким» типом BRAF. При М с BRAF V600, при быстро растущей опухоли, значительной симптоматике, высоком уровне в крови ЛДГ предпочтительнее В, т.к. он дает более быстрый, хотя и менее продолжительный эффект. При медленной растущих опухолях, нормальном уровне ЛДГ можно применять И [10, 61].

В 2015 г. FDA разрешило применение И для адъювантной терапии М III стадии, основываясь на результатах рандомизированного исследования, показавшего достоверное улучшение всех показателей эффективности по сравнению с больными, не получавшими адъювантного лечения [13].

Лечение И весьма токсично, разнообразные ПЯ развиваются у ~ 40- 50% пациентов. Ингибирование CTLA-4 может вести к диффузной и неспецифической активации Т-лимфоцитов в организме, что может объяснить наблюдаемое при лечении И развитие тканеспецифических воспалительных и аутоиммунных реакций, таких как дерматит, колит, гепатит. Описаны более тяжелые осложнения - гранулоцитарная инфильтрация центральной нервной системы и асептический менингит [32, 41, 60].

Ещё одно анти-CTLA-4 МАТ - препарат **тремелимумаб (ТРЕ)** (в отличие от И представляет собой IgG2) - во время I фазы испытаний показал довольно высокую эффективность [9], однако, испытания III фазы не выявили различий в ОБ больных, получавших ТРЕ или химиотерапию (Д или Т), хотя длительность ОЭ была значительно выше при лечении ТРЕ (35,8 и 13,7 мес.) [25, 45].

Другой механизм отрицательной регуляции активности Т-клеток, открытие которого выявило новые мишени для противоопухолевых воздействий, основан на взаимодействии рецептора программируемой гибели (PD-1), локализованно-

го на поверхностной мембране Т-клеток, и соответствующего лиганда (PDL-1), представляющего собой индуцибельный белок поверхностных мембран, экспрессируемый клетками опухоли и ее микроокружения. PD-1 не экспрессируется на покоящихся Т-клетках, но появляется через 24 часа после их стимуляции и активации. Взаимодействие PD-1 и PDL-1 во время эффекторной фазы действия Т-лимфоцитов, ведет к апоптозу Т-клеток. Важно, что на определенном этапе развития опухоли происходит гиперэкспрессия PDL-1, что позволяет опухолевым клеткам избегать иммунного ответа [10, 41, 58].

В конце 2014 г. FDA одобрило применение при распространенной М двух препаратов, направленных на систему PD-1/PDL-1, – **ниволумаба (Н)** и **пембролизумаба (П)**, которые представляют собой анти PD-1 МАТ (IgG4) [10].

Уже во время I фазы изучения Н ОЭ был получен у 33 из 107 ранее леченых больных (31%) с медианой длительности эффекта 2 года. Медиана ОВ составила - 16, 8 мес., 1- и 2-годовая выживаемость - 62% и 43%. Длительные ЧР и стабилизация после прекращения лечения Н дали основания предположить, что блокада PD-1 ведет к восстановлению иммунного равновесия между опухолью и организмом [57].

Эффективность П при распространенной М также обнаружили уже во время I фазы испытаний. ОЭ был зарегистрирован у 43 из 135 больных (38%), ВП составило > 7 месяцев, 1-годовая выживаемость - 81% [10]. П может оказаться эффективным при прогрессировании после И – ОЭ зарегистрирован у 41 из 173 таких пациентов [50].

Обобщенный анализ нескольких исследований, включивший сведения о 655 больных, показал, что применение П привело к ОЭ в 33% случаев, в том числе у ранее не леченых больных в 45%. У 79% пациентов эффект сохранялся > 6 мес., у 44% - более 1 года. Медиана ОВ составила 23 мес., у ранее не леченых больных – 31 мес., 2-летняя выживаемость - 49% и 60% соответственно [47].

В рандомизированном исследовании (834 больных распространенной М), обнаружена более высокая эффективность П по сравнению с И. ОЭ зарегистрирован у 33,7-больных, получавших П, и у 11,9% леченных И; прожили 6 мес. без прогрессирования 47,3 и 26,5%, 1-годовая выживаемость составила 74,1% и 58,2% соответственно [52].

В мультицентровом рандомизированном исследовании (540 пациентов) показано, что лечение П больных с прогрессированием после лечения И и/или ингибиторами BRAF/MEK более эффективно, чем использование «классических» цитостатиков (паклитаксел, карбоплатин, Д, Т).

6 мес. без прогрессирования прожили 34-38% больных, леченных П, и только 16% получавших химиотерапию [46].

В отличие от И, ингибиторы PD-1 оказывают действие только на уже активированные Т-клетки, инфильтрирующие опухоль, и этим может объясняться меньшая частота (~5%) иммунных ПЯ III-IV степени, наблюдаемых при лечении этими препаратами по сравнению с И [32, 41]. Однако при применении ингибиторов PD-1 регистрировались такие серьезные ПЯ как пневмониты, острая почечная недостаточность, острые миозиты, которые не наблюдались при лечении ингибиторами CTLA-4 [37, 59].

В нескольких исследованиях обнаружено, что повторное лечение И и Н, при возобновлении роста опухоли, может вновь оказаться эффективным. Этот феномен связывают с повторным восстановлением равновесия между ростом опухолевых клеток и Т-клетками, нарушение которого привело к прогрессированию опухоли [32, 41].

Другой мишенью для воздействия на систему PD-1/PDL-1 является лиганд PDL-1. Анти PDL-1 МАТ получены и проходят клинические испытания [32].

Появление анти-CTLA-4 и анти-PD-1 МАТ значительно расширило возможности комбинированной терапии М. Ведутся исследования, в которых изучается эффективность сочетания этих препаратов друг с другом, а также с цитостатиками, ингибиторами BRAF, MEK, ангиогенеза, цитокинами [32, 41].

В рандомизированном исследовании III фазы (502 пациента с распространенной М) показано, что у ранее не леченых больных сочетание И с Д более эффективно, чем применение Д. Хотя первоначальная регрессия опухоли регистрировалась всего у 15,9% больных, получавших комбинированную терапию, и достоверно не отличалась от непосредственной эффективности Д (10,5%), однако среднее ВП было существенно выше (19,3 и 8,1 мес.). Наиболее значительно различалась ОВ – 3-летняя выживаемость составила 20,8% и 12,2%, 5-летняя – 18,2% и 8,8% (p<0,001) [31, 41, 61, 63]. Комбинация И с Д оказалась также более эффективной, чем лечение одним И [21].

Большие надежды возлагают на сочетание таргетных препаратов с ингибиторами CTLA-4 и PD-1/PDL-1. Перспективность таких комбинаций обосновывают различиями в качестве эффектов, индуцируемых этими препаратами – таргетные препараты вызывают быструю регрессию опухоли, однако, к ним неизбежно развивается резистентность. Эффект иммунотерапии наступает не сразу, но оказывается весьма продолжительным. Однако, серьезные опасения вызывает возможность усиления токсичности.

Так изучение комбинации В с И было прервано в I фазе из-за гепатотоксичности [58].

Перспективным считается сочетание ингибиторов CTLA-4 и PD-1/PDL-1. Показано, что комбинация И с Н превосходит монотерапию И по частоте достижения ОЭ и по ВП [54]. Эффективность комбинации зависит от схемы лечения - при перемежающемся введении ОЭ отмечен в 53% случаев, при последовательном - в 20% [25, 61]. В 2015 г. FDA одобрило применение этой комбинации при М с «диким» типом BRAF.

В 2015 г. стала возможной реализация идеи использования онколитических вирусов для лекарственной терапии М. В конце 2015 г. FDA и ЕС одобрили использование препарата **Имлигин (Talimogen Laherparepvec) (ИМ)** для локального (интратуморального) лечения нерезектабельных кожных и подкожных очагов у больных М.

ИМ представляет собой генетически модифицированный, живой, ослабленный вирус Herpes simplex I типа (HSV1), способный селективно распознавать, инфицировать и разрушать опухолевые клетки. Онколитические свойства HSV1 были усилены в результате генетической модификации - введена последовательность, кодирующая GM-CSF, что привело к усилению продукции GM-CSF и промотированию эффекта цитотоксических Т-клеток в отношении опухоль-специфичных антигенов. Еще одна модификация генома вируса усилила его онколитическую активность и исключила нейровирулентность. После попадания в опухолевую клетку вирус вызывает ее гибель по нескольким механизмам - лизис в результате репликации вируса, активация сигнальных путей, инициирующих апоптоз клетки, усиление клеточного иммунитета.

Эффективность ИМ при М обнаружена при II фазе испытаний, во время которой зарегистрировано уменьшение размеров 67,2% очагов, в которые вводился препарат, в том числе в 46,1% случаев отмечена их ПР. Интратуморальное введение ИМ в кожные очаги привело к уменьшению размеров 7 из 32 висцеральных метастазов, в том числе 3 очага регрессировали полностью. Высказано предположение, что при введении ИМ в кожные и подкожные очаги может реализовываться также системное действие препарата.

В рандомизированном исследовании III фазы показана достоверно более высокая эффективность интратуморального введения ИМ по сравнению с подкожным введением GM-CSF, как по частоте ОЭ и его длительности, так и по ОБ. Отмечено, что это преимущество касается только больных, получавших препараты в качестве 1-й линии лекарственной терапии [18, 23, 24].

Завершая этот краткий анализ эволюции лекарственной терапии М, можно констатировать

существенный прогресс, обусловленный почти одновременным появлением нескольких групп новых препаратов с разными механизмами действия. Тем не менее, пока не удалось избежать недостатков, присущих «классическим» цитостатикам, - наличие исходной и быстрое появление приобретенной резистентности, токсичность. К этому следует добавить высокую стоимость новых препаратов, что делает проблематичным их широкое применение, в первую очередь в общественном здравоохранении. Однако столь быстрый прогресс, наблюдаемый в последние годы, дает основания полагать, что в следующих поколениях препаратов эти недостатки будут устранены и лекарственное лечение М станет высокоэффективным, безопасным и доступным.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Дементьева Н.П., Корман Д.Б. Нитрозометилмочевина - 30 лет изучения и применения для лечения онкологических больных // *Вопр.онкол.* - 2001. - № 6. - С. 55-661.
2. Корман Д.Б., Микаэлян С.Г., Пинес Е.В., Снимщиков В.А. Влияние химиотерапии на выживаемость больных с диссеминированной меланомой кожи // *Сов. медицина.* - 1987. - № 10. - С.102-105.
3. Корман Д.Б. Мишени и механизмы действия противоопухолевых препаратов. - М.: Практическая медицина, 2014. - 333 с.
4. Эммануэль Н.М., Корман Д.Б., Островская Л.А. и др. Нитрозоалкилмочевины - новый класс противоопухолевых препаратов. - М.:Наука, 1978. - 295 с.
5. Agarwala S.S., Kirkwood J.M., Glore M. et al. Temozolomide for the treatment of brain metastases associated with metastatic melanoma: a phase II study // *J. Clin. Oncol.* - 2004. - Vol. 22. - P. 2101-2107.
6. Avrie M.F., Aamadal S., Grob J.J. et al. Fotemustine compared with dacarbazine in patients with disseminated malignant melanoma: a phase III study // *J. Clin. Oncol.* - 2004. - Vol. 22. - P. 1118-1125.
7. Carbe C., Eigentler T.K., Keilholz U. et al. Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects // *Oncologist.* - 2011. - Vol. 16. - P. 5-24.
8. Carvajal R.D., Sosman J.A., Queredo J.F. et al. Effect of selumetinibe versus chemotherapy on progression-free survival in uveal melanoma: a randomized clinical trial // *JAMA.* - 2014. - Vol. 311. - P. 2397-2405.
9. Comacho L.H., Antonia S., Sosman J. et al. Phase I/II trial of tremelimumab in patients with metastatic melanoma // *J. Clin. Oncol.* - 2009. - Vol. 27. - P. 1075-1081.
10. Duan L., Mukherjee E.M., Narayan D. Tailoring the treatment of melanoma: implications for personalized medicine // *Yal. J. Biol. Med.* - 2015. - Vol. 88. - P. 389-395.
11. Dummer R., Goldinger S.M., Tutschi C. et al. Vemurafenib in patients with BRAF (V600) mutation-positive melanoma with symptomatic brain metastases: final results of an open-label pilot study // *Eur. J. Cancer.* - 2014. - Vol. 50. - P. 611-621.
12. Eggermont A.M., Kirkwood J.M. Re-evaluating the role of dacarbazine in metastatic melanoma: why have we

- learned in 30 years // *Eur. J. Cancer.* – 2004. – Vol. 40. – P. 1825-1836.
13. Eggermont A.M., Chiarion-Sileni V., Garob J.J. et al. Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomized double-blind, phase III trial // *Lancet Oncol.* – 2015. – Vol. 16. – P. 522-530.
  14. Eigentler T.K., Gutzmer R., Hauschild Y. et al. Adjuvant treatment with pegylated interferon-alfa-2a versus low-dose interferon-alfa-2a in patients with high-risk melanoma: a randomized phase III De C06 trial // *Ann. Oncol.* – 2016. – Vol. 27. – P. 1625-1632.
  15. Falchook G., Lewis K.D., Infante J.R. et al. Activity of the oral MEK inhibitor trametinib in patients with advanced melanoma: a phase I dose-escalation trial // *Lancet Oncol.* – 2012. – Vol. 13. – P. 782-789.
  16. Flaherty K.T., Infante J.R., Daud et al. Combined BRAF and MEK inhibition in melanoma with BRAF V600 mutations // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 367. – P. 1694-1703.
  17. Flaherty L., Hami O., Linette G. et al. A single-arm, open-label, expanded access study of vemurafenib in patients with metastatic melanoma in the United States // *Cancer.* – 2014. – Vol. 20. – P. 18-24.
  18. Greg S.L. Talmogene laherparepvec: first global approval // *Drugs.* – 2016. – Vol. 76. – P. 147-154.
  19. Hauschild A., Grob J.J., Dewidov L.V. et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicenter, open-label, phase III, randomized controlled trial // *Lancet.* – 2012. – Vol. 380. – P. 358-365.
  20. Hersh E.M., O'Day S.J., Powdeily J. et al. A phase II multicenter study of ipilimumab with and without dacarbazine in chemotherapy-naive patients with advanced melanoma // *Invest. New Drugs.* – 2011. – Vol. 29. – P. 489-498.
  21. Ives N.J., Stow R.L., Lovigan P., Wheatly K. Chemotherapy compared with biochemotherapy for the treatment of metastatic melanoma: a meta-analysis of 12 trials involving 2621 patients // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 25. – P. 5426-5436.
  22. Jiang G., Li R.H., Sun C. et al. Efficacy and safety between temozolamide alone and telozolamide-based double therapy for malignant melanoma: a meta-analysis // *Tumour Biol.* – 2014. – Vol. 35. – P. 315-322.
  23. Johnson D.B., Puzanov I., Vellej M.C. Talmogene laherparepvec (T-VEC) for the treatment of advanced melanoma // *Immunother.* – 2015. – Vol. 7. – P. 611-619.
  24. Kaufman H.L., Amatruda T., Reid T. et al. Systemic versus local response in melanoma patients treated with talmogene laherparepvec from a multi-institutional phase II study // *J. Immunother. Cancer.* – 2016. – Vol. 4. – P. 12. – doi:10.1186/s4042-016-0116-2.
  25. Khan N., Gucalp R., Shapira I. Evolving concepts: immunity in oncology from targets to treatment // *J. Clin. Oncol.* – 2015. – Article d.847363. – apr28. – doi:10.1155/2015/847383.
  26. Kirkwood J.M., Bastholt L., Robert C. et al. Phase II open-label, randomized trial of the MEK1/2 inhibitor selumetinib in patients with advanced melanoma // *Clin. Cancer Res.* – 2012. – Vol. 18. – P. 555-567.
  27. Larkin J., DelVecchio M., Ascierto P.A. et al. Vemurafenib in patients with BRAF (V600) mutated metastatic melanoma: open-label, multicenter, safety study // *Lancet Oncol.* – 2014. – Vol. 15. – P. 436-444.
  28. Larkin J., Ascierto P.A., Dreno B. et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 371. – P. 1867-1876.
  29. Luke J.J., Hodi F.S. Ipilimumab, vemurafenib, dabrafenib and trametinib: synergistic combinations in the clinical management of BRAF mutant malignant melanoma // *Oncologist.* – 2013. – Vol. 18. – P. 717-725.
  30. Liong G.V., Stroykovskiy D., Goga S. et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma // *N. Engl. J. Med.* – 2014. – Vol. 371. – P. 1877-1888.
  31. Maio M., Grob J.J., Aamdal S. et al. Five-year survival rates for treatment-naive patients with advanced melanoma who received ipilimumab plus dacarbazine in a phase III trial // *J. Clin. Oncol.* – 2015. – Vol. 33. – P. 1191-1196.
  32. Malas S., Harrasser M., Lacy K.E., Karagiannis S.H. Antibody therapies for melanoma: new and emerging opportunities to activate immunity (review) // *Oncol. Rep.* – 2014. – Vol. 32. – P. 875-886.
  33. Mangana J., Cheng P.F., Schidler K. et al. Analysis of BRAF and NRAS mutation status in advanced melanoma patients treated with anti-CTLA-4 antibodies: association with overall survival // *PLoS One.* – 2015. – Vol. 10 (10). – el 0139438.
  34. McArthur G.A., Chapman P.B., Robert C. et al. Safety and efficacy of vemurafenib in BRAF V600E and BRAF V600K mutation-positive melanoma (BRIM-3); extended follow-up of phase 3, randomized open-label study // *Lancet Oncol.* – 2014. – Vol. 15. – P. 323-332.
  35. Menzies A.M., Long G., Murali R. Dabrafenib and its potential for the treatment of metastatic melanoma // *Drug Des. Devel. Ther.* – 2012. – Vol. 6. – P. 391-405.
  36. Menzies A.M., Long G.V. Dabrafenib and trametinib, alone and in combination for BRAF-mutant metastatic melanoma // *Clin. Cancer Res.* – 2014. – Vol. 20. – P. 2035-2043.
  37. Metcalfe W., Anderson J., Trinh V., Hwu W.J. Anti-programmed cell death-1 (PD1) monoclonal antibodies in treating advanced melanoma // *Discov. Med.* – 2015. – Vol. 106. – P. 393-401.
  38. Michelin O., Holler C. Gaining momentum: new options and opportunities for the treatment of advanced melanoma // *Cancer Treat. Rev.* – 2015. – Vol. 41. – P. 660-670.
  39. Middleton M.R., Giol J.J., Aaronson N. et al. Randomized phase III study of temozolamide versus dacarbazine in the treatment of patients with advanced metastatic melanoma // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 18. – P. 158-166.
  40. Mocellin S., Pasquali S., Rossi C.R., Nitti D. Interferon alpha adjuvant therapy in patients with high-risk melanoma: a systematic review and meta-analysis // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2010. – Vol. 102. – P. 493-501.
  41. Ott P.A., Hodi F.S., Robert C. CTLA-4 and PD1/PDL1 blockade: new immuno-therapeutic modalities with durable clinical benefit in melanoma patients // *Clin. Cancer Res.* – 2013. – Vol. 19. – P. 5300.
  42. Patel S.P., Woodman S.E. Profile of ipilimumab and its role in the treatment of metastatic melanoma // *Drug Des. Devel. Ther.* – 2011. – Vol. 5. – P. 489-495.
  43. Petrolla T., Quirt I., Verma S. et al. Single-agent interleukin-2 in the treatment of metastatic melanoma // *Curr. Oncol.* – 2007. – Vol. 14. – P. 21-26.
  44. Prieto P.A., Yang J.C., Sherry R.M. et al. CTLA-4 blockade with ipilimumab: long-term follow-up of 177 patients with

- metastatic melanoma // Clin. Cancer Res. – 2012. – Vol. 18. – P. 2039-2047.
45. Ribas A., Kefford R., Marshall H.A. et al. Phase III randomized clinical trial comparing tremelimumab with standart of care chemotherapy in patients with advanced melanoma // J. Clin. Oncol. – 2013. – Vol. 31. – P. 616-622.
  46. Ribas A., Puzanov I., Dummer R. et al. Pembrolizumab versus investigator choice chemotherapy for ipilimumab-refractory melanoma ( KEYNOTR-002): a randomized, controlled, phase 2 trial // Lancet Oncol. - 2015. – Vol. 18. – P. 908-918.
  47. Ribas A., Hamid O., Daud A. et al. Association of pembrolizumab with tumor response and survival among patients with advanced melanoma // JAMA. – 2016. – Vol. 135. – P. 1600-1609.
  48. Robert C., Dummer R., Gutzmer R. et al. Selumetinib plus dacarbazine versus placebo plus dacarbazine as first-line treatment for BRAF-mutant metastatic melanoma: a phase 2 double-blind randomized study // Lancet Oncol. – 2013. – Vol. 14. – P. 733-740.
  49. Robert C., Schadendorf D., Messina M. et al. Efficacy and safety of retreatment with ipilimumab in patients with pretreated advanced melanoma who progressed after initially achieving disease control // Clin. Cancer Res. – 2013. – Vol. 19. – P. 2232-2230.
  50. Robert C., Ribas A., Wolchok J.D. et al. Anti-programmed-death-receptor-1 treatment with pembrolizumab in ipilimumab-refractory advanced melanoma: a randomized dose-comparison cohort of a phase I trial // Lancet. – 2014. – Vol. 384. – P. 1109-1117.
  51. Robert C., Karaszewska B., Schacter J. et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib // N. Engl. J. Med. – 2015. – Vol. 372. – P. 30-39.
  52. Robert C., Schacter J., Long G.V. et al. Pemobrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma // N. Engl. J. Med. – 2015. – Vol. 372. – P. 2521-253.
  53. Schadendorf D., Hodi F.S., Robert C. et al. Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in unrectable or metastatic melanoma // J. Clin. Oncol. – 2015. – Vol. 33. – P. 1889-1894.
  54. Scott L.L. Nivolumab: a review in advanced melanoma // Drugs – 2015. – Vol. 12. – P. 1413-1424.
  55. Serrone L., Zeuli H., Sega F.M., Cognett F. Dacarbazine-based chemotherapy for metastatic melanoma: thirty-year experience overview // J. Exp. Clin. Cancer – 2000. – Vol. 19. – P. 21-34.
  56. Sullivan R.J., Flaherty K. Resistance to BRAF-targed therapy in melanoma // Eur. J. Cancer. – 2013. – Vol. 99. – P. 1294-1304.
  57. Topalian S.L., Sznol M., McDermott D.F. et al. Survaival, durable tumor remission and long-term safety in patients with advanced melanoma receiving nivolumab // J.Clin. Oncol. – 2014. – Vol. 32. – P. 1020-1030.
  58. Tran K.H., Cheng M.Y., Mitra A. et al. MEK inhibitors and their potential in the treatment of advanced melanoma: the advantages of combination therapy // Drug Devel. Ther. – 2016. – Vol. 10. –P. 43-52.
  59. Vallet H., Caillet A., Weiss N. et al. Pembrolizumab-induced necrotic myositis in a patient with metastatic melanoma // Ann. Oncol. – 2016. – doi:10.1093/annonc/mdw126.
  60. Vockens C.J., Goldinger S.M., Loquai C. et al. The price of tumor control: an analysis of a rare side effects of anti-CTLA-4 therapy in a metastatic melanoma from the ipilimumab network // PLoS One. – 2013. – Vol. 8. – e53745.
  61. Wolchok J. How recent advances in immunotherapy are changing the standart of care for patients with metastatic melanoma // Ann. Oncol. – 2012. – Vol. 33. – Suppl.8. – P. 15-21.
  62. Wolchok J.D., Hodi F.S., Weber J.S. et al. Development of ipilimumab: a novel immunotherapeutic approach for the treatment of advanced melanoma // Ann. N.Y. Acad. Sci. – 2013. – Vol. 129. – P. 1-13.
  63. Wolchok J.D., Weber J.S., Maio M. et al. Four-year survival rates for patients with metastatic melanoma who received ipilimumab in phase II clinical trials // Ann. Oncol. – 2013. – Vol. 24. – P. 2174-2180.
  64. Yang H.S., Chapman P.B. The history and future of chemotherapy for melanoma // Hematol. Oncol. Clin. North Am. – 2009. – Vol. 23. – P. 583-590.

Поступила в редакцию 27.10.2016 г.

*D.B. Korman*

### **Evolution of drug therapy for melanoma**

N.M. Emanuel Institute of Biochemical Physics RAS  
Moscow

There are considered medications used to treat melanoma starting with dacarbazine and ending with immunotherapeutic drugs accepted for practical applying in recent years. For each medication its effectiveness in different parameters, main targets and mechanisms of action are characterized.

Key words: melanoma, chemotherapy, immunotherapy