

М.Н. Кукушкина<sup>1</sup>, С.И. Коровин<sup>1</sup>, Б.В. Литвиненко<sup>2</sup>

## Иммунотерапия при лечении пациентов с меланомой: современное состояние проблемы

<sup>1</sup>Национальный институт рака, Киев<sup>2</sup>Национальная медицинская академия последилового образования имени П.Л. Шупика, Киев

Получено 12.11.2018

Принято в печать 21.11.2018

**Эффективность иммунотерапии меланомы кожи ингибиторами контрольных иммунных точек не вызывает сомнения. Блокаторы CTLA4 и PD1 существенно улучшили результаты лечения как генерализованной формы заболевания, так и метастатической с поражением регионарных лимфатических узлов в адьювантном режиме. В статье рассмотрены результаты последних исследований, посвященных применению иммунотерапии меланомы в разных режимах и у разных категорий пациентов.**

**Ключевые слова:** меланома кожи; иммунотерапия; ингибиторы CTLA4; ингибиторы PD1; онколитическая виротерапия.

Согласно действующим рекомендациям, для лечения больных меланомой кожи (МК) IV нерезектабельной стадии в качестве первой линии системной иммунотерапии применяются ингибиторы контрольных иммунных точек: монотерапия PD1-блокаторами (пембролизумаб и ниволумаб) либо комбинация CTLA4- и PD1-блокаторов (ипилимумаб + пембролизумаб). В качестве второй линии, кроме вышеперечисленных методов, может быть применена монотерапия ипилимумабом и высокими дозами интерлейкина-2 у тщательно отобранных пациентов [1].

Ингибиторы контрольных иммунных точек начали применять в рутинной практике относительно недавно: ипилимумаб был одобрен Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов (Food and Drug Administration — FDA) в 2011 г., а пембролизумаб и ниволумаб — в 2014.

Пембролизумаб продемонстрировал свою противоопухолевую активность при генерализованной МК в нескольких исследованиях, включая KEYNOTE-001, -002 и -006.

В исследовании KEYNOTE-001 I фазы были включены 655 леченных и нелеченных пациентов с генерализованной и местно-распространенной МК, получавших исследуемый препарат в различных дозировках (2 мг/кг каждые 3 нед, 10 мг/кг каждые 3 нед и 10 мг/кг каждые 2 нед) до прогрессирования заболевания либо непереносимых нежелательных явлений. В 2018 г. опубликованы данные 5-летней общей выживаемости (ОВ), которая составила 34% у всех больных и 41% — у ранее не леченных пациентов. Медиана ОВ — 23,8 и 38,6 мес соответственно, при этом медиана продолжительности ответа не была достигнута, и на момент проведения анализа ответ продолжается у большинства (73%) пациентов (у 82% нелеченных). Несмотря на то что частота нежелательных явлений, связанных с лечением, составила 86%, III–IV степень токсичности отмечена только у 17% больных, и только у 7,8% лечение прекращено в связи с непереносимой токсичностью [2].

В действующих инструкциях к PD1-блокаторам указывается, что терапия продолжается до прогрессирования заболевания либо до появления непереносимых нежелательных явлений. С учетом токсичности и дороговизны лечения весьма актуальным остается вопрос о продолжительности терапии ингибиторами контрольных иммунных точек.

В исследовании KEYNOTE-006, в котором сравнивалась терапия пембролизумабом 10 мг/кг каждые 2 нед, пембролизумабом 10 мг/кг каждые 3 нед и ипилимумабом 3 мг/кг каждые 3 нед (4 введения), продолжительность терапии анти-PD1-блокаторами составила 2 года. Объективный ответ (ОО) в группе пембролизумаба составил 42% по сравнению с 17% в группе ипилимумаба, а 4-летняя ОВ после прекращения лечения — 42 и 34% соответственно. Интересно, что у 62% больных, леченных пембролизумабом, и у 42%, получавших ипилимумаб, ответ продолжался более 42 мес, а медиана продолжительности ответа не была достигнута. Особенно впечатляющим является факт,

что в группе пембролизумаба только 19% больных (103/556) прошли полный 2-летний курс лечения. У этой когорты больных в 86% случаев не выявлено признаков прогрессирования заболевания после 20 мес наблюдения. Таким образом, пембролизумаб продемонстрировал длительную противоопухолевую активность, в том числе и после прекращения терапии [3].

Данные исследований показывают, что в случае достижения контроля заболевания ответ может сохраняться длительно. В исследовании G. Schvartzman и соавторов изучены последствия прекращения терапии PD1-ингибиторами у 41 пациента в связи с достижением максимального эффекта и у 34 — по причине непереносимой токсичности. К моменту прекращения терапии 56% больных достигли полного ответа (ПО), 35% — частичного ответа (ЧО) и 9% — стабилизации заболевания (СЗ). После прекращения терапии с медианой наблюдения 16 мес 89% пациентов не имели в дальнейшем признаков прогрессирования заболевания, 93% оставались живы, однако 3 пациента погибли из-за осложнений иммунотерапии [4].

Еще одним актуальным вопросом является целесообразность продолжения лечения ингибиторами контрольных иммунных точек пациентов с полной регрессией опухоли. По данным ретроспективного анализа Memorial Sloan Kettering Cancer Center, 2-летняя ОВ у 56 пациентов с ПО после терапии ингибиторами контрольных иммунных точек составила 93,5%, при этом только 2 пациента продолжали терапию на момент оценки результатов [5]. В австралийском ретроспективном исследовании, включившем 182 пациента с ПО после лечения, рецидив возник у 19 больных, что составило 10,44% при медиане наблюдения после отмены терапии длительностью 22 мес. Интересным является то, что 12 пациентам с признаками прогрессирования PD1-ингибиторы были назначены повторно, что привело к контролю заболевания в 8 (75%) случаях: 3 ПО, 1 ЧО и 4 СЗ. Таким образом, повторное назначение PD1-ингибиторов может быть эффективным [6].

Кроме этого, в случае прогрессирования на фоне приема PD1-ингибиторов может успешно применяться комбинация блокаторов CTLA-4 и PD1, что продемонстрировано данными исследования у 22 больных, в среднем получавших пембролизумаб либо ниволумаб в течение 5,6 мес. После подтверждения прогрессирования заболевания пациентам назначалась терапия пембролизумабом 200 мг (до прогрессирования либо непереносимой токсичности) в комбинации с ипилимумабом 1 мг/кг каждые 3 нед, 4 введения. Контроль заболевания был достигнут у 76% пациентов (2 ПО, 6 ЧО, 5 СЗ) [7].

Ингибиторы контрольных иммунных точек могут успешно использоваться и при поражении головного мозга. В исследовании L. Mortier и соавторов 57 пациентов с метастазами в головном мозге распределили на 2 группы: одна из них получала ипилимумаб с последующей стереотаксической радиохирургией, а вторая — монотерапию ипилимумабом. Контроль заболевания

достигнут у 49% пациентов. Медиана ОВ в первой группе составила 13,2 мес, а во второй — 5,6 мес (относительный риск (HR) 0,29;  $p < 0,0001$ ). Наиболее частыми проявлениями токсичности были колиты (10,5%), гепатиты (8,77%) и головная боль (8,77%); в одном случае зарегистрирован лучевой некроз [8].

Улучшение результатов терапии пембролизумабом может быть достигнуто одновременным проведением лучевой терапии, что приводит к увеличению медианы ОВ с 12,5 до 18,9 мес (HR 0,78), а при наличии метастазов в головном мозге — с 6 до 26 мес (HR 0,35;  $p < 0,001$ ) [9].

Кроме лечения генерализованной меланомы, иммунотерапия ингибиторами контрольных иммунных точек успешно применяется при лечении резектабельной меланомы III стадии. На сегодня стандартами адьювантной иммунотерапии МК с поражением регионарных лимфатических узлов являются монотерапия ниволумабом и пембролизумабом [1].

Первым ингибитором контрольных иммунных точек, получившим одобрение для лечения МК III стадии в адьювантном режиме, стал высокодозовый ипилимумаб (10 мг/кг), показавший увеличение медианы безрецидивной выживаемости (БРВ) до 26,1 мес по сравнению с плацебо 17,1 мес (HR 0,75;  $p = 0,0013$ ) [10].

Позже в исследовании CheckMate 238 продемонстрировано преимущество применения ниволумаба в адьювантном режиме при резектабельных ПИВ, ПИС и IV стадиях, который показал увеличение 2-летней БРВ по сравнению с ипилимумабом (62,6 и 50,2% соответственно; HR 0,66;  $p < 0,0001$ ), в том числе и при стратификационном анализе в зависимости от стадии (ПИВ, ПИС, IV), уровня экспрессии PD-L1, статуса *BRAF*-мутации, при существенно более благоприятном профиле токсичности. Данные об ОВ на сегодня отсутствуют. При монотерапии ипилимумабом, несмотря на ее эффективность, требовалось прекращение лечения у 53% пациентов, в 1% случаев такая схема приводила к летальному исходу [11].

**В исследовании KEYNOTE-054 показано, что адьювантная терапия пембролизумабом на 43% снижает риск рецидива у больных с III стадией по сравнению с плацебо: 18-месячная БРВ в группе пембролизумаба составила 71,4%, а в группе плацебо — 53,2% (HR 0,57;  $p < 0,0001$ ) [12].**

В лечении сателлитных и транзитных метастазов также достигнуты определенные успехи. Эффективность показали внутриочаговые инъекции онколитического препарата T-VEC (*talimogene laherparepvec*, имлиджик),  $\alpha$ -интерферона, интерлейкина-2 и БЦЖ. Применение последних трех препаратов имеет низкий уровень доказательности (категория 2B).

Онколитическая виротерапия препаратом T-VEC, представляющим собой ген-модифицированный вирус простого герпеса 1, успешно применяется при лечении нерезектабельной МК III–IVa стадии заболевания с поражением регионарных лимфатических узлов, кожи и подкожной клетчатки. В исследовании OPTIM T-VEC показал длительный ответ (более 6 мес) у 16,3% больных по сравнению с 2,1% у пациентов, получавших GM-CSF. ОО в группе виротерапии также был выше и составил 26,4 и 5,7% соответственно [13].

Кроме того, при наличии поверхностных внутрикожных метастазов может быть эффективным топическое применение имиквимода [1].

В настоящее время большой интерес представляет использование неоадьювантной иммунотерапии при МК, что имеет серьезное теоретическое обоснование, базирующееся на том, что применение иммунотерапии ингибиторами контрольных иммунных точек требует наличия опухолевого субстрата для развития иммунного ответа.

В исследовании II фазы комбинация CTLA4- и PD1-блокаторов (ипилимумаб и ниволумаб) показала существенное преимущество по сравнению с монотерапией ниволумабом в неоадьювантном режиме у больных МК резектабельной III–IVa стадии и позволила достичь ОО у 73% пациентов, а полного патогистологического ответа — у 45%; при этом все

пациенты, включенные в данную группу, остались операбельными. В то же время среди больных, получавших монотерапию ниволумабом, ОО и полный гистологический ответ был достигнут у 25% пациентов, однако в 17% случаев отмечалось быстрое прогрессирование заболевания, что привело к неоперабельности, в связи с чем исследование было досрочно прекращено [14].

Применение T-VEC в неоадьювантном режиме (6 доз в течение 12 нед) по сравнению со стандартным хирургическим подходом у больных без признаков поражения внутренних органов и наличием инъецируемых очагов привело к ПО и ЧО в 14,7% случаев, а к полному патогистологическому ответу — в 21%. Чистота краев резекции R0 в группе неоадьювантной терапии составила 56,1% по сравнению с 40,6% в группе хирургии. В то же время частота пред- и интра-/послеоперационных нежелательных явлений в группе неоадьювантного лечения была существенно выше и составила 89,5% (гипертермия — 35,0%) и 29,8% (серома — 5,3%) соответственно. В группе хирургии частота интра-/послеоперационных нежелательных составила 45% (боль — 7,2%) [15].

Успехи в иммунотерапии увеальной меланомы гораздо скромнее в таковой МК: при лечении ипилимумабом ответ отмечается у 7,7% больных, при терапии PD-1/PD-L1-ингибиторами — у 3,6%, при комбинации ипилимумаба и ниволумаба — у 11,6% [16, 17]. Низкий уровень ответа на терапию чекпойнт-ингибиторами может быть обусловлен экспрессией PD-L1, которая при увеальной меланоме составляет 5,1%, а при МК — 26,1%. Экспрессия PD-1 на опухоль-инфильтрирующих лимфоцитах — 51,1 и 73,6% соответственно [18]. В то же время применение адоптивной иммунотерапии опухоль-инфильтрирующими лимфоцитами показало эффективность у 35% пациентов [19].

Иммунотерапия меланомы слизистой оболочки также гораздо менее эффективна по сравнению с лечением МК. В дескриптивном исследовании C. Dutriaux и соавторов из 663 больных меланомой, получавших лечение пембролизумабом, 59 (8,9%) имели меланому слизистой оболочки. ПО и ЧО у больных меланомой слизистой оболочки отмечали в 11,9% случаев, а у пациентов с МК — в 31,5%. Медиана ОВ при меланоме слизистой оболочки составила 7,5 мес, а при МК — 16,7 мес ( $p < 0,0001$ ), медиана БРВ — 2,7 и 3,4 мес соответственно [20].

Для оценки ответа на проводимую иммунотерапию используют как компьютерную томографию (КТ), так и позитронно-эмиссионную томографию, совмещенную с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ). Применение ПЭТ-КТ с использованием EORTC критериев может быть более точным методом оценки. В исследовании A.C. Tap и соавторов показано, что среди пациентов, леченных ингибиторами контрольных иммунных точек и переживших 1-летний рубеж, по результатам КТ, 25% достигли ПО, 60% — ЧО и 15% — С3 либо прогрессирования заболевания. В то же время согласно данным ПЭТ-КТ полный метаболический ответ наблюдался в 68% случаев, частичный метаболический ответ — в 17% и стабилизация либо прогрессирование заболевания — в 15%. У 80 больных с полным метаболическим ответом медиана продолжительности терапии составила 14,8 мес, 60% пациентов прекратили терапию с медианой последующего наблюдения 9,9 мес; у 99% пациентов ответ продолжается [21].

Поиск предиктивных биомаркеров для назначения иммунотерапии при МК продолжается и пока что без видимых успехов. Сложность заключается в том, что большинство изучаемых биомаркеров являются в то же время прогностическими. Если говорить о терапии меланомы в целом, то единственным не вызывающим сомнения предиктором остается *BRAF*-мутация для выбора терапии *BRAF*- и *MEK*-ингибиторами. PD-L1, CD8<sup>+</sup>, MSI-high, TMB (tumor mutational burden) не показали достаточной специфичности и чувствительности, однако комбинации биомаркеров активно исследуются [22, 23].

В качестве предиктивного фактора для монотерапии PD1-ингибиторами либо их комбинации с ипилимумабом может быть использовано наличие/отсутствие метастазов в головном мозге: 1-летняя выживаемость без прогрессирования в группе

монотерапии составила 20% против 54% в группе комбинации [24]. Еще одним из возможных биомаркеров для проведения иммунотерапии является полный патоморфологический ответ после проведения курса неoadьювантной иммунотерапии: среди пациентов с полным патоморфологическим ответом прогрессирование отмечено в 14% случаев, а при неполном ответе — в 34% [25]. Установлена связь между микробиомом кишечника и ответом на иммунотерапию: чем разнообразнее микрофлора кишечника, тем ниже риск прогрессирования на фоне иммунотерапии (HR 0,40;  $p=0,09$ ). Это создает теоретические предпосылки для возможности сенсibilизации к иммунотерапии путем коррекции состава микрофлоры кишечника [26].

Таким образом, иммунотерапия МК показала высокую эффективность как при генерализации заболевания, в том числе при поражении головного мозга, так и в качестве адьювантной терапии при резектабельной III–IV стадии. Ответ на иммунотерапию характеризуется длительностью и стойкостью, включая случаи достижения ЧО и СЗ. Перспективным направлением является применение иммунотерапии в неoadьювантном режиме, при этом полный патоморфологический ответ может быть предиктором дальнейшей назначения иммунотерапии в адьювантном режиме. ПЭТ-КТ с оценкой метаболического ответа на лечение может успешно применяться для мониторинга иммунотерапии и последующего наблюдения. Эффективность иммунотерапии увеальной меланомы и меланомы слизистой оболочки гораздо скромнее, что может быть обусловлено уровнем экспрессии PD1 и PD-L1, и требует дальнейшего изучения.

#### СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cutaneous Melanoma. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Version 1.2019 — November 1, 2018. [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/cutaneous\\_melanoma.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/cutaneous_melanoma.pdf).
2. Hamid O., Robert C., Daud A. et al. (2018) 5-year survival outcomes in patients (pts) with advanced melanoma treated with pembrolizumab (pembro) in KEYNOTE-001. *J. Clin. Oncol.*, 36(15): 9516.
3. Long G., Schachter V., Ribas J. et al. (2018) 4-year survival and outcomes after cessation of pembrolizumab (pembro) after 2-years in patients (pts) with ipilimumab (ipi)-naive advanced melanoma in KEYNOTE-006. *J. Clin. Oncol.*, 36(15): 9503.
4. Schvartsman G., Ma J., Bassett R.L. et al. (2018) Outcomes of metastatic melanoma (MM) patients (pts) after discontinuation of anti-Programmed-Death 1 (PD1) therapy without disease progression. *J. Clin. Oncol.*, 36(15): 9549.
5. Warner A.B., Shoushtari A.N., Houghton S. et al. (2018) Characterization of complete responders to combination nivolumab (nivo) and ipilimumab (ipi) in patients (pts) with advanced, unresectable melanoma. *J. Clin. Oncol.*, 36(15): 9552.
6. Nguyen K., Mason R., Ladwa R. et al. (2018) Relapse after cessation of PD-1 based therapy for complete responders in metastatic melanoma. *J. Clin. Oncol.*, 36(15): 9536.
7. Olson D., Luke J.J., Hallmeyer S. et al. (2018) Phase II trial of pembrolizumab (pembro) plus 1 mg/kg ipilimumab (ipi) immediately following progression on anti-PD-1 Ab in melanoma (mel). *J. Clin. Oncol.*, 36(15): 9514.
8. Mortier F., Jamme Ph., Lacour J.Ph. et al. (2018) Ipilimumab combined with stereotactic radiosurgery in melanoma patients with brain metastases: A multicenter, open label, phase 2 trial. *J. Clin. Oncol.*, 36(15): 9520.
9. Saiag P., Mortier L., Dutriaux C. et al. (2018) Impact of simultaneous radiotherapy in melanoma patients treated with pembrolizumab in the French early access program. *J. Clin. Oncol.*, 36(15): 9555.
10. Eggermont A.M., Chiarion-Sileni V., Grob J.J. et al. (2015) Adjuvant ipilimumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma (EORTC 18071): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.*, 16(5): 522–530.
11. Weber J.S., Mandalà M., Del Vecchio et al. (2018). Adjuvant therapy with nivolumab (NIVO) versus ipilimumab (IPI) after complete resection of stage III/IV melanoma: Updated results from a phase III trial (CheckMate 238). *J. Clin. Oncol.*, 36(15): 9502.
12. Eggermont A.M., Blank C.U., Mandalà M. et al. (2018) Adjuvant Pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. *New Engl. J. Med.*, 378(19): 1789–1801.
13. Andtbacka R.H., Kaufman H.L., Collichio F. et al. (2015) Talimogene laherparepvec improves durable response rate in patients with advanced melanoma. *J. Clin. Oncol.*, 33(25): 2780–2788.
14. Amaria R.N., Reddy S.M., Tawbi H.A. et al. (2018) Neoadjuvant (neo) immune checkpoint blockade (ICB) in patients (Pts) with high-risk resectable metastatic melanoma (MM). *J. Clin. Oncol.*, 36(15): 9510.
15. Andtbacka R.H.I., Dummer R., Gyorke D.E. et al. (2018) Interim analysis of a randomized, open-label phase 2 study of talimogene laherparepvec (T-VEC) neoadjuvant treatment (neobx) plus surgery (surx) vs surx for resectable stage IIIb–IVm1a melanoma (MEL). *J. Clin. Oncol.*, 36(15): 9508.
16. Piulats Rodriguez J.M., Ochoa de Olza M., Codes M. et al. (2014) Phase II study evaluating ipilimumab as a single agent in the first-line treatment of adult patients (Pts) with metastatic uveal melanoma (MUM): The GEM-1 trial. *J. Clin. Oncol.*, 32(15): 9033.

17. Algazi A.P., Tsai K.K., Shoushtari A.N. et al. (2016) Clinical outcomes in metastatic uveal melanoma treated with PD1 and PDL1 antibodies. *Cancer*, 122(21): 3344–3353.
18. Javed A., Arguello D., Johnston C. et al. (2017) PD-L1 expression in tumor metastasis is different between uveal melanoma and cutaneous melanoma. *Immunotherapy*, 9(16): 1323–1330.
19. Chandran S.S., Somerville R.P., Yang J.C. et al. (2017) Treatment of metastatic uveal melanoma with adoptive transfer of tumour-infiltrating lymphocytes: a single-centre, two-stage, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.*, 18(6): 792–802.
20. Dutriaux C., Meyer N., Saiag P. et al. (2018) HORIZON: A French descriptive cohort of 663 patients treated for melanoma with pembrolizumab with a focus on the mucosal subgroup (n=59). *J. Clin. Oncol.*, 36(15): 9563.
21. Tan A.C., Emmett L., Lo S. et al. (2018) Utility of 1-year FDG-PET (PET) to determine outcomes from anti-PD-1 (PD1) based therapy in patients (pts) with metastatic melanoma (MM). *J. Clin. Oncol.*, 36(15): 9517.
22. Shoushtari A.N., Armenia J., Arora A. et al. (2018) Tumor mutational burden, clinical features, and outcomes to PD-1 mono- and combination therapy in patients with cutaneous and unknown primary melanoma. *J. Clin. Oncol.*, 36(15): 9561.
23. Rozeman E.A., Geukes Foppen M.H., Ong S. et al. (2018) Immune gene profiling of pretreatment tumor samples in «real-world» advanced melanoma patients treated with anti-PD-1 and/or anti-CTLA-4. *J. Clin. Oncol.*, 36(15): 9585.
24. Long G.V., Atkinson V., Lo S. et al. (2018) Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. *Lancet Oncol.*, 19(5): 672–681.
25. Menzies A.M., Rozeman E.A., Amaria R.N. et al. (2017) Preliminary results from the international neoadjuvant melanoma consortium (INMC). *J. Clin. Oncol.*, 35(15): 9581.
26. Peters B., Wilson M., Moran U. et al. (2018) Gut microbiome and immunotherapy response in melanoma patients. *J. Clin. Oncol.*, 36(15): 9575.

#### Імунотерапія при лікуванні пацієнтів з меланою: сучасний стан проблеми

*М.М. Кукушкіна<sup>1</sup>, С.І. Коровін<sup>1</sup>, Б.В. Литвиненко<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Національний інститут раку, Київ

<sup>2</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, Київ

**Резюме.** Ефективність імунотерапії меланоми шкіри інгібіторами контрольних імунних точок не викликає сумніву. Блокатори CTLA4 і PD1 істотно поліпили результати лікування як генералізованої форми захворювання, так і метастатичної з ураженням регіонарних лімфатичних вузлів в адьювантному режимі. У статті розглянуто результати останніх досліджень, присвячених застосуванню імунотерапії меланоми в різних режимах і у різних категорій пацієнтів.

**Ключові слова:** меланома шкіри; імунотерапія; інгібітори CTLA4; інгібітори PD1; онколітична віротерапія.

#### Immunotherapy in the treatment of melanoma patients: current state of the problem

*M.N. Kukushkina<sup>1</sup>, S.I. Korovin<sup>1</sup>, B.V. Lytvynenko<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>National Cancer Institute, Kyiv

<sup>2</sup>Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education, Kyiv

**Summary.** There is no doubt in effectiveness of immunotherapy with checkpoint inhibitors for melanoma patients. CTLA4- and PD1-blockers significantly improve results of treatment in advanced disease and melanoma with involving regional lymph nodes in the adjuvant setting. The article discusses the results of recent trials on the use of immunotherapy in melanoma patients.

**Key words:** skin melanoma; immunotherapy; CTLA4-inhibitors; PD1-inhibitors; oncolytic virotherapy.

#### Адрес:

Кукушкіна Марія Николаевна  
03022, Київ, ул. Ломоносова, 33/43  
Національний інститут раку  
E-mail: mkukushkina07@gmail.com

#### Correspondence:

Kukushkina Maria  
33/43 Lomonosov str., Kyiv 03022  
National Cancer Institute  
E-mail: mkukushkina07@gmail.com

Настоящая публикация издана при поддержке компании MSD

Настоящая информация предоставлена компанией MSD в качестве профессиональной поддержки специалистам здравоохранения. Информация, относящаяся к любому продукту (-ам), может не совпадать с инструкцией по применению препарата.

Пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции для получения точной информации или данных по продуктам, рассматриваемым в настоящей публикации, до назначения.

ONCO-1278254-0000