

# Современные аспекты иммунотерапии ингибиторами контрольных точек при меланоме

Л. Ю. Владимирова<sup>1</sup>, М. А. Теплякова<sup>1</sup>, И. Л. Попова<sup>1</sup>, Н. А. Абрамова<sup>1</sup>, Н. М. Тихановская<sup>1</sup>,  
А. А. Льянова<sup>1</sup>, А. Э. Сторожакова<sup>1</sup>, Л. А. Рядинская<sup>1</sup>, С. Н. Кабанов<sup>1</sup>, Е. А. Калабанова<sup>1</sup>,  
И. А. Удаленкова<sup>1</sup>, Д. Трифанов<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

<sup>2</sup>Больница Christiana Care, г. Ньюарк, штат Делавэр, США

## РЕЗЮМЕ

Хотя меланома является одной из наиболее иммуногенных опухолей, она обладает способностью уклоняться от противоопухолевого иммунного ответа, используя механизмы толерантности. В этой связи наиболее широко изученными контрольными точками являются белок-4, ассоциированный с цитотоксическими Т-лимфоцитами (CTLA-4), и белок-1 запрограммированной гибели клеток (PD-1), ставшие мишенями в терапии этого заболевания. Ингибиторы иммунных контрольных точек (ИКТ) стали широко применяться для лечения меланомы в последнее десятилетие. Пациенты, ответившие на лечение ИКТ, могут иметь длительную ремиссию или контроль заболевания. Однако не все больные отвечают на эту терапию или со временем прогрессируют, что свидетельствует о развитии механизмов резистентности. Среди них – особенности опухоли, дисфункция эффекторных клеток и образование иммуносупрессивного опухолевого микроокружения (ТМЕ). Обсуждаются достижения в лечении меланомы ИКТ, причины неэффективности и перспективные подходы для преодоления резистентности, такие как комбинации различных ИКТ друг с другом, стратегии нейтрализации иммуносупрессивного ТМЕ и сочетание ИКТ с другими противоопухолевыми методами лечения – лучевой, онколитической вирусной или таргетной терапией. Также обсуждаются новые терапевтические подходы, нацеленные на другие молекулы иммунных контрольных точек.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** меланома, иммунотерапия, ингибиторы иммунных контрольных точек, иммуносупрессия, микроокружение опухоли.

**КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Modern aspects of immunotherapy with checkpoint inhibitors in melanoma

L. Yu. Vladimirova<sup>1</sup>, M. A. Teplyakova<sup>1</sup>, I. L. Popova<sup>1</sup>, N. A. Abramova<sup>1</sup>, N. M. Tikhanovskaya<sup>1</sup>,  
A. A. Lianova<sup>1</sup>, A. E. Storozhakova<sup>1</sup>, L. A. Ryadinskaya<sup>1</sup>, S. N. Kabanov<sup>1</sup>, E. A. Kalabanova<sup>1</sup>,  
I. A. Udalenkova<sup>1</sup>, D. Trifanov<sup>2</sup>

<sup>1</sup>National Medical Research Centre of Oncology, Rostov-on-Don, Russia

<sup>2</sup>Christiana Care Hospital, Newark, DE, USA

## SUMMARY

Although melanoma is one of the most immunogenic tumors, it has an ability to evade anti-tumor immune responses by exploiting tolerance mechanisms. The most extensively studied checkpoints represent cytotoxic T lymphocyte-associated protein-4 (CTLA-4) and programmed cell death protein-1 (PD-1). Immune checkpoint inhibitors (ICI), which were broadly applied for melanoma treatment in the past decade, can unleash anti-tumor immune responses and result in melanoma regression. Patients responding to the ICI treatment showed long-lasting remission or disease control status. However, a large group of patients failed to respond to this therapy, indicating the development of resistance mechanisms. Among them are intrinsic tumor properties, the dysfunction of effector cells, and the generation of immunosuppressive tumor microenvironment (TME). This review discusses achievements of ICI treatment in melanoma, reasons for its failure, and promising approaches for overcoming the resistance. These methods include combinations of different ICI with each other, strategies for neutralizing the immunosuppressive TME and combining ICI with other anti-cancer therapies such as radiation, oncolytic viral, or targeted therapy. New therapeutic approaches targeting other immune checkpoint molecules are also discussed.

**KEYWORDS:** melanoma, immunotherapy, immune checkpoint inhibitors, immunosuppression, tumor microenvironment.

**CONFLICT OF INTEREST.** The authors declare no conflict of interest.

## Введение

Концепция противоопухолевого иммунитета основана на том, что опухолевые клетки могут распознаваться и уничтожаться иммунной системой [1, 2]. Иммуногенность злокачественной меланомы основана на высокой мутационной нагрузке, причиной которой является ультрафиолет [3]. Это приводит к гиперэкспрессии опухолеспецифических антигенов, что способствует формированию антигенспецифического иммунного ответа [4]. Однако развитие агрессивной метастатической меланомы показывает, что отдельные резистентные варианты могут ускользать от иммунного

контроля [5]. Поэтому с целью активизации противоопухолевого иммунного ответа и улучшения выживаемости пациентов с меланомой на поздних стадиях было применено несколько иммунных терапевтических подходов, таких как вакцинация [6], адаптивные переносы клеток опухоли [7] и блокада иммунных контрольных точек [8, 9].

Наиболее изученными молекулами иммунных контрольных точек и широко признанными мишенями для иммунотерапии являются цитотоксический белок-4, ассоциированный с Т-лимфоцитами (CTLA-4), и белок за-

программированной гибели клеток-1 (PD-1). CTLA-4 активируется на поверхности Т-клеток на ранней стадии активации в лимфатических узлах, связывается с CD80/CD86, уменьшая коостимуляцию через CD28, и функционирует как отрицательная нисходящая петля для передачи сигналов Т-клеточного рецептора (TCR) [10]. Взаимодействие PD-1 с его лигандами PD-L1 и PD-L2 ингибирует функции эффекторных Т-клеток в периферических тканях [11]. Эти контрольные точки могут использоваться опухолями для уклонения от иммунных ответов. Следовательно, ингибирование таких взаимодействий может реактивировать противоопухолевые иммунные реакции [12].

Было продемонстрировано, что комбинация анти-CTLA-4 и анти-PD-1 антител работает синергетически, увеличивая количество активированных эффекторных CD8 Т-клеток [13]. Аналогично может оказать действие и другой подход, который включает комбинацию гетеродимеризации PD-L1-CD80 и подавления оси CTLA-4/CD80 [14]. В настоящее время используемыми антителами к CTLA-4 являются ипилимумаб и тремелиумаб, к PD-1 – ниволумаб, пембролизумаб, цемипламаб, а к PD-L1 – атезолизумаб и авелумаб [12, 15]. В этом обзоре основное внимание будет уделено текущим достижениям в терапии меланомы ингибиторами контрольных точек иммунного ответа (ИКТ).

### **Эффекты ингибиторов иммунных контрольных точек**

В последних клинических рекомендациях по лечению меланомы блокада иммунных контрольных точек (анти-PD-1 отдельно или в сочетании с анти-CTLA4) рассматривается как вариант лечения первой линии для пациентов с нерезектабельной меланомой стадии III и IV [16]. При операбельной меланоме в качестве адъювантной терапии также назначают анти-PD-1 препараты [17]. Эта опция в настоящее время изучается как неоадъювантное лечение [18]. Поскольку ответы опухолей на иммунотерапию и химиотерапию различны, были разработаны критерии иммунного ответа и критерии оценки иммунного ответа при солидных опухолях [19]. Эти критерии рассматривают дополнительные варианты ответа на иммунотерапию, такие как псевдопрогрессирование. Достигнутый в настоящее время ответ на лечение пациентов с меланомой ИКТ достиг 52 % для пембролизумаба и 58 % – для комбинации ниволумаба и ипилимумаба [20, 21]. Сообщалось, что 5-летняя выживаемость в двух исследованиях составила 41 и 52 % соответственно. Однако терапевтические достижения были связаны с высокой токсичностью до 59 % нежелательных явлений III и IV степени у пациентов, получавших комбинацию ниволумаба и ипилимумаба [20]. В другом исследовании изучалась комбинация ипилимумаба с пембролизумабом, которая еще не зарегистрирована. Объективный ответ был достигнут у 61 % пациентов, 1-летняя общая выживаемость (ОВ) – 89 %, 1-летняя выживаемость без прогрессирования заболевания – у 69 %. Нежелательные явления III и IV степени тяжести наблюдались у 27 % пациентов [22]. Эти данные свидетельствуют о благоприятном эффекте таких комбинаций и менее выраженных побочных эффектах.

Однако многие пациенты оставались резистентными к ИКТ-терапии, поскольку опухолевые клетки могли выработать устойчивость к противоопухолевым иммунным реакциям или индуцировать глубокую иммуносупрессию в микроокружении опухоли [23].

### **Уклонение опухолевых клеток от иммунного ответа**

Характерный геномный профиль был описан для клеток меланомы, устойчивых к ИКТ. Он включает репрессию генов, которые контролируют презентацию антигена и передачу сигналов интерферона (IFN)- $\gamma$ , а также индукцию генов, регулирующих эпителиально-мезенхимальный переход, ремоделирование внеклеточного матрикса, клеточную адгезию и ангиогенез [24]. Интересно, что подавление экспрессии белка главного комплекса гистосовместимости (МНС) класса I было связано с устойчивостью к анти-CTLA-4, но не к анти-PD-1 терапии [25]. В той же работе было показано, что экспрессия МНС класса II в более 1 % клеток меланомы предсказывает ответ на анти-PD-1, но не на анти-CTLA-4 – терапию. Это свидетельствует о том, что опухолевые клетки нарушают презентацию антигена, ограничивая эффективный противоопухолевый ответ. Действительно, блокада анти-PD-1 перед антигенным праймированием Т-клеток приводит к накоплению дисфункциональных клеток PD-1<sup>+</sup>CD38<sup>hi</sup>CD8<sup>+</sup>, отменяя эффекты терапии [26]. Более того, опухолевые клетки могут препятствовать формированию противоопухолевой Т-клеточной памяти в дренирующем лимфатическом узле за счет секретирования внеклеточных везикул (EV), несущих PD-L1 и способствующих резистентности к антителам против PD-1 [27].

### **Имуносупрессивное микроокружение опухоли как важный фактор неэффективности лечения**

Более глубокое исследование иммуносупрессии в опухолевом микроокружении может помочь понять ограничения лечения ИКТ и разработать стратегии повышения эффективности лечения. Иммуносупрессия в опухолевом микроокружении опосредована различными клетками, такими как клетки-супрессоры миелоидного происхождения, нейтрофилы, опухоль-ассоциированные фибробласты, и растворимыми факторами, о которых говорится далее.

Клетки-супрессоры миелоидного происхождения (MDSC) представляют собой гетерогенную популяцию иммуносупрессивных миелоидных клеток, образующихся в условиях хронического воспаления и рака и накапливающихся в опухолевом микроокружении [28]. У человека описано три подтипа MDSC: CD11<sup>b+</sup>CD14<sup>+</sup>HLA-DR<sup>low/-</sup>CD15<sup>-</sup>Lin<sup>-</sup> моноцитарные (M-MDSC), CD14<sup>-</sup>CD11<sup>b+</sup>CD15<sup>+</sup>HLA-DR<sup>low/-</sup>Lin<sup>-</sup> полиморфноядерные (PMN) MDSC и HLA-DR<sup>low/-</sup>CD33<sup>dim</sup>CD66<sup>b+</sup>Lin<sup>-</sup> MDSC ранней стадии (e-MDSC) [29]. MDSC могут ингибировать противоопухолевые функции Т-клеток и естественных киллеров (NK) с помощью различных механизмов. Они могут экспрессировать PD-L1 и FasL и вызывать анергию и апоптоз Т-клеток [30]. Индукция фактора, запускаемого

гипоксией-1 $\alpha$  (HIF-1 $\alpha$ ) через трансформирующий фактор роста- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) и гипоксические условия, приводит к усилению эктоферментов CD39 и CD73, продуцирующих иммуносупрессивный аденозин во внеклеточном пространстве [30, 31]. Активные формы кислорода (АФК) и оксид азота (NO), продуцируемые MDSC, индуцируют апоптоз Т-клеток и подавляют экспрессию  $\zeta$ -цепи TCR [31]. Кроме того, MDSC может стимулировать активность регуляторных Т-клеток (Treg) [32].

Исследования, проведенные ранее, показали, что высокая частота MDSC в периферической крови пациентов с распространенной меланомой коррелирует с прогрессированием заболевания, снижением общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования, а также снижением эффективности иммунотерапии, что делает их перспективной терапевтической мишенью [33, 34]. Существуют различные способы подавления иммуносупрессивной активности MDSC [35]. Нормализации миелопоэза и истощения иммуносупрессивных MDSC можно достичь с помощью полностью трансретиноевой кислоты (АТРА) [36], ингибиторов тирозинкиназы [37] или некоторых химиотерапевтических агентов, таких как гемцитабин или паклитаксел [38].

Другой подход, направленный на MDSC, представляет собой ингибирование их иммуносупрессивной активности. На основании доклинических данных, показывающих, что ингибитор фосфодиэстеразы (ФДЭ)-5 силденафил может подавлять активность MDSC, повышать функциональность Т-клеток и продлевать выживаемость мышей с меланомой [39], другой ингибитор ФДЭ-5, тадалафил, применялся на поздних стадиях терапии у пациентов с резистентной меланомой. Терапия хорошо переносилась, и у 25% пролеченных пациентов наблюдалась стабилизация заболевания с выживаемостью без прогрессирования (ВБП) 4,6 месяца [40]. Более того, у пациентов со стабилизацией наблюдалась повышенная инфильтрация активированными CD8<sup>+</sup> Т-клетками в метастазах по сравнению с пациентами, не ответившими на лечение.

Поскольку основное иммунодепрессивное действие MDSC наблюдается в опухолевом микроокружении, были протестированы ингибиторы их рекрутирования в опухоль. Было показано, что низкомолекулярный ингибитор хемкинового рецептора с мотивом С-Х-С (CXCR) 1 и CXCR2 SX-682 подавляет миграцию и активность PMN-MDSC и повышает эффективность терапии ИКТ при карциноме ротовой полости мыши и модели карциномы легких Льюис [41]. У человека SX-682 применяли у пациентов с прогрессирующей меланомой в монотерапии или в комбинации с пембролизумабом.

Если говорить о нейтрофилах, то под воздействием высокого количества TGF- $\beta$ , гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) и IFN- $\beta$  опухолинфильтрирующие нейтрофилы (ОН) теряют свои противоопухолевые функции и начинают поддерживать прогрессирование опухоли [42]. Было описано, что ОН усиливает ангиогенез опухоли и способствует метастазированию [43]. Высокое соотношение нейтрофилов к лимфоцитам ( $\geq 4$ ) на исходном уровне считается про-

гностическим фактором, связанным со снижением ВБП и ОВ у пациентов с меланомой, получавших ингибиторы иммунных контрольных точек [44].

Опухоль-ассоциированные фибробласты (ОАФ) являются основным компонентом стромы опухоли [45]. Они продуцируют различные цитокины, такие как TGF- $\beta$ , фактор роста фибробластов 2 (FGF-2) и фактор роста эндотелия сосудов (VEGF), которые приводят к прогрессированию опухоли [46]. Кроме того, описано, что накопление ОАФ коррелирует с низкой эффективностью анти-PD-1-терапии [47]. ОАФ секретирует белок активации фибробластов (FAP), который подавляет функцию и рекрутирование Т-клеток [48]. Отмечается, что FAP является отрицательным прогностическим маркером при отсутствии иммунотерапии, но положительным показателем маркером у пациентов с меланомой, получавших ИКТ, с положительным влиянием на ВБП и ОВ [47]. На модели мышинной меланомы было показано, что матричная металлопротеиназа-9 стромальных фибробластов опосредует поверхностное расщепление PD-L1, что приводит к резистентности к терапии против PD-1 [49]. В настоящее время проводится исследование (NCT03875079) по изучению активности агента RO6874281, нацеленного на FAP, в комбинации с пембролизумабом.

Теперь остановимся на опухолюассоциированных макрофагах (ОАМ). Известно, что ОАМ продуцируют интерлейкин (IL)-1 $\beta$ , циклооксигеназу-2, ангиотензин, IFN- $\gamma$ , способствуя онкогенезу [50]. Эти клетки могут рекрутировать регуляторные Т-клетки (Treg) и ингибировать эффекторные Т-клетки, секретируя IL-10 и экспрессируя PD-L1 [51]. Было описано, что CD68<sup>+</sup> ОАМ в гнездах опухолевых клеток связаны с негативным прогнозом и рецидивом меланомы кожи [51]. Кроме того, было показано, что отношение CD8<sup>+</sup>-Т-клеток к CD68<sup>+</sup>-макрофагам предсказывает специфическую выживаемость при меланоме [52]. Сообщалось, что макрофаги CD 163<sup>+</sup> накапливаются в опухолевом микроокружении пациентов с меланомой, резистентных к терапии ИКТ, и играют роль в поддержании иммуносупрессии. Истощение макрофагов CD163<sup>+</sup> приводило к инвазии активированных Т-клеток и воспалительных моноцитов в опухоль, что приводило к регрессии опухоли [53].

Если говорить о регуляторных Т-клетках (Treg), то они представляют собой еще одну важную часть опухолевого микроокружения. Было показано, что в периферической крови пациентов с меланомой повышается количество FOXP3<sup>+</sup> Treg, положительных по отношению к белку forkhead box P3 [54]. Кроме того, частота циркулирующих FOXP3<sup>+</sup> Treg связана с неблагоприятным прогнозом при меланоме [55]. Опухоль, инфильтрированная Treg, была описана как преобладающий кластер клеток с высокой экспрессией CTLA-4 [56]. Было обнаружено, что терапия обычными антителами к CTLA-4 (ипилимумаб) не приводит к истощению Treg в опухоли [57], однако Fc-engineered – антитела к CTLA-4 могут специфически истощать FOXP3<sup>+</sup> Treg и способствовать экспансии CD8<sup>+</sup>-Т-клеток, что свидетельствует об их бо-

лее высокой клинической эффективности, чем у широко используемого ипилимумаба, не созданного с помощью Fc [56]. В другом исследовании сообщалось, что присутствие макрофагов, экспрессирующих рецептор Fc $\gamma$ , в микроокружении опухоли имеет решающее значение для истощения инфильтрирующих опухоль Treg [58]. Было показано, что применение NKTR-214, сконструированного цитокина со смещенным связыванием рецептора IL-2, избирательно стимулирует CD8<sup>+</sup>-T-клетки и истощает Treg у пациентов с прогрессирующими или метастатическими солидными опухолями [59].

### Прогнозирование ответа на терапию ИКТ

Поскольку частота ответа на лечение ИКТ все еще ограничена [20–22, 60], поиск маркеров ответа до или вскоре после начала терапии является одной из самых больших проблем в иммуноонкологии. Современные подходы к прогнозированию ответа на ИКТ при меланоме основаны на рентгеновизуализации, биопсии опухоли и жидкостной биопсии [61].

Радиологическая визуализация (компьютерная томография [КТ], магнитно-резонансная томография головы [МРТ]) используется для оценки ответа на лечение ИКТ у пациентов с меланомой и обычно проводится через 3 месяца после начала лечения. Прогнозирование ответа в более ранние сроки возможно с помощью ПЭТ/КТ с 18F-ФДГ, где критерии ответа были разработаны с использованием сканов, сделанных через 21–28 дней после начала лечения [62]. Было также показано, что этот подход необходим для прогнозирования отдаленных результатов и определения тактики по отмене ИКТ [63].

Считалось, что как часть оси PD-1/PD-L1 степень экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках является отличным прогностическим маркером ответа на терапию. Хотя опухоли со сверхэкспрессией PD-L1 показали связь с более высоким ответом на ИКТ, ответы на терапию также можно было наблюдать в PD-L1-отрицательных опухолях [64]. Следовательно, необходимы дополнительные подходы для улучшения прогностического значения PD-L1, включая динамический мониторинг экспрессии PD-L1 или секвенирование РНК PD-L1 [63].

Интерес вызывает измерение PD-L1 (растворимого и экспрессируемого во внеклеточных везикулах, EV) в жидких биоптатах. Растворимый PD-L1 представляет собой вариант сплайсинга без трансмембранного домена, способный непосредственно ингибировать пролиферацию T-клеток и продукцию IFN- $\gamma$  [64]. Повышенный базальный уровень растворимого PD-L1 в плазме больных меланомой был связан с прогрессированием заболевания [65]. Кроме того, измерение PD-L1 в EV может помочь предсказать ответ на ИКТ, демонстрируя преимущество обнаружения в EV по сравнению с биопсией опухоли [66]. Пациентов с меланомой, ответивших на терапию пембролизумабом, можно было отличить от пациентов, не ответивших на лечение, по повышенному уровню PD-L1 во внеклеточных везикулах через 3–6 недель после начала терапии [67]. В другом исследовании было показано, что уровни экзосомальной

мРНК PD-L1 снижались при лечении ниволумабом или пембролизумабом пациентов с меланомой с полным или частичным ответом, в то время как у пациентов с прогрессирующим заболеванием экспрессия PD-L1 в EV увеличивалась [68].

Сообщалось, что, помимо PD-L1, растворимый CD136 и связанные с макрофагами хемокины (например, хемокиновый лиганд с мотивом C-X-C [CXCL] 5, 10) предсказывают эффективность ИКТ [61]. Снижение уровня ИЛ-8 в сыворотке крови через 2–4 недели после начала лечения ИКТ было связано с ответом у пациентов даже с изначальной псевдопрогрессией [69]. Было описано, что индукция лигандов CXCR3 в мышинной модели меланомы увеличивает ответ на терапию антителами против PD-1, повышенные уровни CXCR3 наблюдались в плазме реагирующих пациентов с меланомой [70].

Другим прогностическим маркером может быть количество инфильтрирующих опухоль T-клеток. Показано, что в метастатической ткани меланомы человека среди других иммунных клеток доминировали T-клетки. [71]. Сообщалось, что исходно высокая T-клеточная инфильтрация, сигнатуры экспрессии генов, связанных с IFN- $\gamma$ , в опухоли и высокий уровень IFN- $\gamma$  в сыворотке связаны с хорошим клиническим прогнозом и предсказывают положительный ответ на терапию анти-PD-1 у больных меланомой [71–73]. Отмечено, что 98% опухолей PD-L1+ были связаны с высоким числом TIL, а клетки меланомы PD-L1+ находились рядом с TIL [74].

### Выводы

Несмотря на иммуногенность меланомы, эта опухоль развивает механизмы ускользания от иммунного ответа, которые стимулируют ее быстрое прогрессирование. Такие механизмы включают нарушение презентации антигена опухолевыми клетками, накопление дисфункциональных эффекторных T-клеток и образование иммуносупрессивного опухолевого микроокружения, представленных MDSC, ОАФ и Treg. Поэтому были разработаны многочисленные подходы для активизации противоопухолевого иммунного ответа. Одобренная в последнее время иммунотерапия с использованием ИКТ (антитела против PD-1, анти-PD-L1 и анти-CTLA-4) произвела революцию в лечении меланомы. Это лечение значительно увеличило выживаемость больных меланомой и обеспечило длительный контроль заболевания [20, 21]. Однако частота ответов на ИКТ по-прежнему ограничена. Таким образом, необходимы дальнейшие усилия, чтобы увеличить по максимуму эффективность лечения ИКТ. Эта цель может быть достигнута за счет улучшения отбора пациентов, которым терапия ИКТ может принести пользу, путем исследования прогностических маркеров из опухоли и жидкостной биопсии.

### Список литературы / References

1. Dunn G. P., Bruce A. T., Ikeda H., Old L. J., Schreiber R. D. Cancer immunoeediting: From immunosurveillance to tumor escape. *Nat. Immunol.* 2002; 3: 991–998. DOI: 10.1038/nri102–991.
2. Ribatti D. The concept of immune surveillance against tumors. *The first theories.* *Oncotarget.* 2017; 8: 7175–7180. DOI: 10.18632/oncotarget.12739.

3. Chalmers Z.R., Connelly C.F., Fabrizio D., Gay L., Ali S.M., Ennis R., Schroek A., Campbell B., Shlien A., Chmielecki J., et al. Analysis of 100,000 human cancer genomes reveals the landscape of tumor mutational burden. *Genome Med.* 2017; 9: 34. DOI: 10.1186/s13073-017-0424-2.
4. Pitcovski J., Shahar E., Aizenshtein E., Gorodetsky R. Melanoma antigens and related immunological markers. *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* 2017; 115: 36–49. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2017.05.001.
5. Schreiber R.D., Old L.J., Smyth M.J. Cancer immunoeediting: Integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science.* 2011; 331: 1565–1570. DOI: 10.1126/science.1203486.
6. Ott P.A., Hu Z., Keskin D.B., Shukla S.A., Sun J., Bozym D.J., Zhang W., Luoma A., Giobbie-Hurder A., Peter L., et al. An immunogenic personal neoantigen vaccine for patients with melanoma. *Nature.* 2017; 547: 217–221. DOI: 10.1038/nature22991.
7. Rohaan M.W., Van Den Berg J.H., Kvistborg P., Haanen J.B.A.G. Adoptive transfer of tumor-infiltrating lymphocytes in melanoma: A viable treatment option. *J. Immunother.* 2018; 6: 102. DOI: 10.1186/s40425-018-0391-1.
8. Ottaviano M., De Placido S., Ascierto P.A. Recent success and limitations of immune checkpoint inhibitors for cancer: A lesson from melanoma. *Virchows Arch.* 2019; 474: 421–432. DOI: 10.1007/s00428-019-02538-4.
9. Luke J.J., Flaherty K.T., Ribas A., Long G.V. Targeted agents and immunotherapies: Optimizing outcomes in melanoma. *Nat. Rev. Clin. Oncol.* 2017; 14: 463–482. DOI: 10.1038/nrclinonc.2017.43.
10. Sansom D.M. CD28, CTLA-4 and their ligands: Who does what and to whom? *Immunology.* 2000; 101: 169–177. DOI: 10.1046/j.1365-2567.2000.00121.x.
11. Alsaab H.O., Sau S., Alzhrani R., Tatiparti K., Bhise K., Kashaw S.K., Iyer A.K. PD-1 and PD-L1 checkpoint signaling inhibition for cancer immunotherapy: Mechanism, combinations, and clinical outcome. *Front. Pharmacol.* 2017; 8: 561. DOI: 10.3389/fphar.2017.00561.
12. Gellrich F.F., Schmitz M., Beisert S., Meier F. Meier Anti-PD-1 and Novel Combinations in the Treatment of Melanoma – An Update. *J. Clin. Med.* 2020; 9: 223. DOI: 10.3390/jcm9010223.
13. Gide T.N., Quek C., Menzies A.M., Tasker A.T., Shang P., Holst J., Madore J., Lim S.Y., Velickovic R., Wongchenko M., et al. Distinct Immune Cell Populations Define Response to Anti-PD-1 Monotherapy and Anti-PD-1/Anti-CTLA-4 Combined Therapy. *Cancer Cell.* 2019; 35: 238–255. DOI: 10.1016/j.ccell.2019.01.003.
14. Zhao Y., Lee C.K., Lin C.H., Gassen R.B., Xu X., Huang Z., Xiao C., Bonarino C., Lu L.F., Bui J.D., et al. PD-L1: CD80 Cis-Heterodimer Triggers the Co-stimulatory Receptor CD28 While Repressing the Inhibitory PD-1 and CTLA-4 Pathways. *Immunity.* 2019; 51: 1059–1073. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.11.003.
15. Wessely A., Steeb T., Erdmann M., Heinzerling L., Vera J., Schlaak M., Berking C., Hepp M.V. Wessely; Steeb; Erdmann; Heinzerling; Vera; Schlaak; Berking; Hepp The Role of Immune Checkpoint Blockade in Uveal Melanoma. *Int. J. Mol. Sci.* 2020; 21: 879. DOI: 10.3390/ijms21030879.
16. Michielin O., van Akkooi A., Ascierto P., Dummer R., Keilholz U. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.* 2019; 30: 1884–1901. DOI: 10.1093/annonc/mdz411.
17. Weber J., Mandala M., Del Vecchio M., Gogas H.J., Arance A.M., Cowey C.L., Dalle S., Schenker M., Chiarion-Sileni V., Marquez-Rodas I., et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2017; 377: 1824–1835. DOI: 10.1056/NEJMoa1709030.
18. Amaria R.N., Reddy S.M., Tawbi H.A., Davies M.A., Ross M.L., Glitza I.C., Cormier J.N., Lewis C., Hwu W.J., Hanna E., et al. Neoadjuvant immune checkpoint blockade in high-risk resectable melanoma. *Nat. Med.* 2018; 24: 1649–1654. DOI: 10.1038/s41591-018-0197-1.
19. Seymour L., Bogaerts J., Perrone A., Ford R., Schwartz L.H., Mandrekar S., Lin N.U., Litière S., Dancey J., Chen A., et al. IRECISt: Guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol.* 2017; 18: e143–e152. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30074-8.
20. Hodi F.S., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., Grob J.J., Rutkowski P., Cowey C.L., Lao C.D., Schadendorf D., Wagstaff J., Dummer R., et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018; 19: 1480–1492. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30700-9.
21. Larkin J., Chiarion-Sileni V., Gonzalez R., Grob J.J., Rutkowski P., Lao C.D., Cowey C.L., Schadendorf D., Wagstaff J., Dummer R., et al. Five-year survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2019; 381: 1535–1546. DOI: 10.1056/NEJMoa1910836.
22. Long G.V., Atkinson V., Cebon J.S., Jameson M.B., Fitzharris B.M., McNeil C.M., Hill A.G., Ribas A., Atkins M.B., Thompson J.A., et al. Standard-dose pembrolizumab in combination with reduced-dose ipilimumab for patients with advanced melanoma (KEYNOTE-029): An open-label, phase 1b trial. *Lancet. Oncol.* 2017; 18: 1202–1210. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30428-X.
23. Somasundaram R., Herlyn M., Wagner S.N. The role of tumor microenvironment in melanoma therapy resistance. *Melanoma Manag.* 2016; 3: 23–32. DOI: 10.2217/mmt.15.37.
24. Seliger B. Basis of PD-1/PD-L1 Therapies. *J. Clin. Med.* 2019; 8: 2168. DOI: 10.3390/jcm8122168.
25. Rodig S.J., Gusenleitner D., Jackson D.G., Gjini E., Giobbie-Hurder A., Jin C., Chang H., Lovitch S.B., Horak C., Weber J.S., et al. MHC proteins confer differential sensitivity to CTLA-4 and PD-1 blockade in untreated metastatic melanoma. *Sci. Transl. Med.* 2018; 10: eaar3342. DOI: 10.1126/scitranslmed.aar3342.
26. Verma V., Shrimall R.K., Ahmad S., Dai W., Wang H., Lu S., Nandre R., Gaur P., Lopez J., Sade-Feldman A., et al. PD-1 blockade in subprimed CD8 cells induces dysfunctional PD-1+CD38hi cells and anti-PD-1 resistance. *Nat. Immunol.* 2019; 20: 1231–1243. DOI: 10.1038/s41590-019-0441-y.
27. Poggio M., Hu T., Pai C.C., Chu B., Belair C.D., Chang A., Montabana E., Lang U.E., Fu Q., Fong L., et al. Suppression of Exosomal PD-L1 Induces Systemic Anti-Tumor Immunity and Memory. *Cell.* 2019; 177: 414–427. DOI: 10.1016/j.cell.2019.02.016.
28. Veglia F., Perego M., Gabrilovich D. Myeloid-derived suppressor cells coming of age review-article. *Nat. Immunol.* 2018; 19: 108–119. DOI: 10.1038/s41590-017-0022-x.
29. Bronte V., Brandau S., Chen S.H., Colombo M.P., Frey A.B., Grefen T.F., Mandruzato S., Murray P.J., Ochoa A., Ostrand-Rosenberg S., et al. Recommendations for myeloid-derived suppressor cell nomenclature and characterization standards. *Nat. Commun.* 2016; 7: 12150. DOI: 10.1038/ncomms12150.
30. Noman M.Z., Desantis G., Janji B., Hasmim M., Karray S., Dessen P., Bronte V., Chouaib S. PD-L1 is a novel direct target of HIF-1 $\alpha$ , and its blockade under hypoxia enhanced: MDSC-mediated T cell activation. *J. Exp. Med.* 2014; 211: 781–790. DOI: 10.1084/jem.20131916.
31. Groth C., Hu X., Weber R., Fleming V., Altevogt P., Utikal J., Umansky V. Immunosuppression mediated by myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) during tumour progression. *Br. J. Cancer.* 2019; 120: 16–25. DOI: 10.1038/s41416-018-0333-1.
32. Gabrilovich D.I., Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. *Nat. Rev. Immunol.* 2009; 9: 162–174. DOI: 10.1038/nri2506.
33. Jiang H., Gebhardt C., Umansky L., Beckhove P., Schulze T.J., Utikal J., Umansky V. Elevated chronic inflammatory factors and myeloid-derived suppressor cells indicate poor prognosis in advanced melanoma patients. *Int. J. Cancer.* 2015; 136: 2352–2360. DOI: 10.1002/ijc.29297.
34. Weber J., Gibney G., Kudchadkar R., Yu B., Cheng P., Martinez A.J., Kroeger J., Richards A., McCormick L., Moberg V., et al. Phase I/II study of metastatic melanoma patients treated with nivolumab who had progressed after ipilimumab. *Cancer Immunol. Res.* 2016; 4: 345–353. DOI: 10.1158/2326-6066.CCR-15-0193.
35. Fleming V., Hu X., Weber R., Nagibin V., Groth C., Altevogt P., Utikal J., Umansky V. Targeting myeloid-derived suppressor cells to bypass tumor-induced immunosuppression. *Front. Immunol.* 2018; 9: 398. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00398.
36. Icloaz C., Antonia S., Chiappori A., Chen D.T., Gabrilovich D. Therapeutic regulation of myeloid-derived suppressor cells and immune response to cancer vaccine in patients with extensive stage small cell lung cancer. *Cancer Immunol. Immunother.* 2013; 62: 909–918. DOI: 10.1007/s00262-013-1396-8.
37. Ko J.S., Zea A.H., Rini B.I., Ireland J.L., Elson P., Cohen P., Golshayan A., Rayman P.A., Wood L., Garcia J., et al. Sunitinib mediates reversal of myeloid-derived suppressor cell accumulation in renal cell carcinoma patients. *Clin. Cancer Res.* 2009; 15: 2148–2157. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-08-1332.
38. Zhang Y., Bush X., Yan B., Chen J.A. Gemcitabine nanoparticles promote antitumor immunity against melanoma. *Biomaterials.* 2019; 189: 48–59. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2018.10.022.
39. Meyer C., Sevko A., Ramacher M., Bazhin A.V., Falk C.S., Oseno V., Borrello I., Kato M., Schadendorf D., Banyash M., et al. Chronic inflammation promotes myeloid-derived suppressor cell activation blocking antitumor immunity in transgenic mouse melanoma model. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2011; 108: 17111–17116. DOI: 10.1073/pnas.1108121108.
40. Hassel J.C., Jiang H., Bender C., Winkler J., Sevko A., Shevchenko I., Halama N., Dimitrakopoulou-Strauss A., Haefell W.E., Jäger D., et al. Tadalafil has biologic activity in human melanoma. Results of a pilot trial with Tadalafil in patients with metastatic Melanoma (TaMe) *Oncoimmunology.* 2017; 6: e1326440. DOI: 10.1080/2162402X.2017.1326440.
41. Sun L., Clavijo P.E., Robbins Y., Patel P., Friedman J., Greene S., Das R., Silvin C., Van Waes C., Horn L.A., et al. Inhibiting myeloid-derived suppressor cell trafficking enhances T cell immunotherapy. *JCI Insight.* 2019; 4: 1–12. DOI: 10.1172/jci.insight.126853.
42. Coffelt S.B., Wellenstein M.D., De Visser K.E. Neutrophils in cancer: Neutral no more. *Nat. Rev. Cancer.* 2016; 16: 431–446. DOI: 10.1038/nrc.2016.52.
43. Moses K., Brandau S. Human neutrophils: Their role in cancer and relation to myeloid-derived suppressor cells. *Semin. Immunol.* 2016; 28: 187–196. DOI: 10.1016/j.smim.2016.03.018.
44. Zaragoza J., Caille A., Beneton N., Bens G., Christiann F., Maillard H., Machet L. High neutrophil to lymphocyte ratio measured before starting ipilimumab treatment is associated with reduced overall survival in patients with melanoma. *Br. J. Dermatol.* 2016; 174: 146–151. DOI: 10.1111/bjd.14155.
45. Kalluri R. The biology and function of fibroblasts in cancer. *Nat. Rev. Cancer.* 2016; 16: 582–598. DOI: 10.1038/nrc.2016.73.
46. Paraiso K.H.T., Smalley K.S.M. Fibroblast-mediated drug resistance in cancer. *Biochem. Pharmacol.* 2013; 85: 1033–1041. DOI: 10.1016/j.bcp.2013.01.018.
47. Wong P.F., Wei W., Gupta S., Smithy J.W., Zelferman D., Kluger H.M., Rimm D.L. Multiplex quantitative analysis of cancer-associated fibroblasts and immunotherapy outcome in metastatic melanoma. *J. Immunother. Cancer.* 2019; 7: 194. DOI: 10.1186/s40425-019-0675-0.
48. Denton A.E., Roberts E.W., Fearon D.T. Stromal Cells in the Tumor Microenvironment. *Adv. Exp. Med. Biol.* 2018; 1060: 99–114.
49. Zhao F., Evans K., Xiao C., DeVito N., Theivanthiran B., Holtzhausen A., Siska P.J., Blobel G.C., Hanks B.A. Stromal Fibroblasts Mediate Anti-PD-1 Resistance via MMP-9 and Dictate TGF $\beta$  Inhibitor Sequencing in Melanoma. *Cancer Immunol. Res.* 2018; 6: 1459–1471. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-18-0086.
50. Wang H., Yang L., Wang D., Zhang Q., Zhang L. Pro-tumor activities of macrophages in the progression of melanoma. *Hum. Vaccin. Immunother.* 2017; 13: 1556–1562. DOI: 10.1080/21645515.2017.1312043.
51. Salmi S., Siiskonen H., Sironen R., Tynnelä-Korhonen K., Hirschovits-Gertz B., Valkonen M., Auvinen P., Pasonen-Seppänen S. The number and localization of CD68+ and CD163+ macrophages in different stages of cutaneous melanoma. *Melanoma Res.* 2019; 29: 237–247. DOI: 10.1097/CMR.0000000000000522.
52. Garrell-Corrado R.D., Chen A.X., Rizk E.M., Marks D.K., Bogardus M.H., Hart T.D., Silverman A.M., Bayan C.-A.Y., Finkel G.G., Barker L.W., et al. Linking transcriptomic and imaging data defines features of a favorable tumor immune microenvironment and identifies a combination biomarker for primary melanoma. *Cancer Res.* 2020; 80: 1078–1087. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-19-2039.
53. Han N., Baghdadi M., Ishikawa K., Endo H., Kobayashi T., Wada H., Imafuku K., Hata H., Seino K. Enhanced IL-34 expression in Nivolumab-resistant metastatic melanoma. *Inflamm. Regen.* 2018; 38: 3. DOI: 10.1186/s41232-018-0060-2.
54. Baumgartner J., Wilson C., Palmer B., Richter D., Banerjee A., McCarter M. Melanoma Induces Immunosuppression by Up-Regulating FOXP3+ Regulatory T Cells. *J. Surg. Res.* 2007; 141: 72–77. DOI: 10.1016/j.jss.2007.03.053.

55. Ward-Hartstonge K.A., Kemp R.A. Regulatory T-cell heterogeneity and the cancer immune response. *Clin. Transl. Immunol.* 2017; 6: e154. DOI: 10.1038/cti.2017.43.
56. Ha D., Tanaka A., Kibayashi T., Tanemura A., Sugiyama D., Wing J.B., Lim E.L., Teng K.W.W., Adeegbe D., Newell E.W., et al. Differential control of human Treg and effector T cells in tumor immunity by Fc-engineered anti-CTLA-4 antibody. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2019; 116:609–618. DOI: 10.1073/pnas.1812186116.
57. Sharma A., Subudhi S.K., Blando J., Scutti J., Vence L., Wargo J., Allison J.P., Ribas A., Sharma P. Anti-CTLA-4 immunotherapy does not deplete Foxp3<sup>+</sup> regulatory T cells (Tregs) in human cancers. *Clin. Cancer Res.* 2019; 25: 1233–1238. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0762.
58. Simpson T.R., Li F., Montalvo-Ortiz W., Sepulveda M.A., Bergerhoff K., Arce F., Roddie C., Henry J.Y., Yagita H., Wolchok J.D., et al. Fc-dependent depletion of tumor-infiltrating regulatory T cells co-defines the efficacy of anti-CTLA-4 therapy against melanoma. *J. Exp. Med.* 2013; 210: 1695–1710. DOI: 10.1084/jem.20130579.
59. Bentebibel S.E., Hurwitz M.E., Bernatchez C., Haymaker C., Hudgens C.W., Kluger H.M., Tetzlaff M.T., Tagliaferri M.A., Zalesky J., Hoch U., et al. A first-in-human study and biomarker analysis of NKTR-214, a novel IL2Rβy-biased cytokine, in patients with advanced or metastatic solid tumors. *Cancer Discov.* 2019; 9: 711–721. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-18-1495.
60. Robert C., Schachter J., Long G.V., Arance A., Grob J.J., Mortier L., Daud A., Carlino M.S., McNeil C., Lotem M., et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372: 2521–2532. DOI: 10.1056/NEJMoa1503093.
61. Kambayashi Y., Fujimura T., Hidaka T., Aiba S. Biomarkers for Predicting Efficacies of Anti-PD-1 Antibodies. *Front. Med.* 2019; 6: 174. DOI: 10.3389/fmed.2019.00174.
62. Cho S.Y., Lipson E.J., Im H.J., Rowe S.P., Gonzalez E.M., Blackford A., Chirindel A., Pardoll D.M., Topalian S.L., Wahl R.L. Prediction of response to immune checkpoint inhibitor therapy using early-time-point 18F-FDG PET/CT imaging in patients with advanced melanoma. *J. Nucl. Med.* 2017; 58: 1421–1428. DOI: 10.2967/jnumed.116.188839.
63. Tan A.C., Emmett L., Lo S., Liu V., Kapoor R., Carlino M.S., Guminski A.D., Long G.V., Menzies A.M. FDG-PET response and outcome from anti-PD-1 therapy in metastatic melanoma. *Ann. Oncol.* 2018; 29: 2115–2120. DOI: 10.1093/annonc/mdy330.
64. Kythreotou A., Siddique A., Mauri F.A., Bower M., Pinato D.J. PD-L1. *J. Clin. Pathol.* 2018; 71: 189–194. DOI: 10.1136/jclinpath-2017-204853.
65. Zhou J., Mahoney K.M., Giobbie-Hurder A., Zhao F., Lee S., Liao X., Rodig S., Li J., Wu X., Butterfield L.H., et al. Soluble PD-L1 as a biomarker in malignant melanoma treated with checkpoint blockade. *Cancer Immunol. Res.* 2017; 5: 480–492. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-16-0329.
66. Cordonnier M., Nardin C., Chanteloup G., Derangere V., Algnos M.P., Arnould L., Garrido C., Aubin F., Gobbo J. Tracking the evolution of circulating exosomal PD-L1 to monitor melanoma patients. *J. Extracell. Vesicles.* 2020; 9: 1710899. DOI: 10.1080/20013078.2019.1710899.
67. Chen G., Huang A.C., Zhang W., Zhang G., Wu M., Xu W., Yu Z., Yang J., Wang B., Sun H., et al. Exosomal PD-L1 contributes to immunosuppression and is associated with anti-PD-1 response. *Nature.* 2018; 560: 382–386. DOI: 10.1038/s41586-018-0392-8.
68. Del Re M., Marconcini R., Pasquini G., Rofi E., Vivaldi C., Bloise F., Restante G., Arrigoni E., Caparello C., Bianco M.G., et al. PD-L1 mRNA expression in plasma-derived exosomes is associated with response to anti-PD-1 antibodies in melanoma and NSCLC. *Br. J. Cancer.* 2018; 118: 820–824. DOI: 10.1038/bjc.2018.9.
69. Sanmamed M.F., Perez-Gracia J.L., Schalper K.A., Fusco J.P., Gonzalez A., Rodriguez-Ruiz M.E., Oñate C., Perez G., Alfaro C., Martín-Algarra S., et al. Changes in serum interleukin-8 (IL-8) levels reflect and predict response to anti-PD-1 treatment in melanoma and non-small-cell lung cancer patients. *Ann. Oncol.* 2017; 28: 1988–1995. DOI: 10.1093/annonc/mdx190.
70. Chow M.T., Ozga A.J., Servis R.L., Frederick D.T., Lo J.A., Fisher D.E., Freeman G.J., Boland G.M., Luster A.D. Intratumoral Activity of the CXCR3 Chemokine System Is Required for the Efficacy of Anti-PD-1 Therapy. *Immunity.* 2019; 50: 1498–1512. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.04.010.
71. Erdag G., Schaefer J.T., Smolkin M.E., Deacon D.H., Shea S.M., Dengel L.T., Patterson J.W., Slingluff C.L. Immunity and immunohistologic characteristics of tumor-infiltrating immune cells are associated with clinical outcome in metastatic melanoma. *Cancer Res.* 2012; 72: 1070–1080.
72. Fridman W.H., Pagès F., Sautès-Fridman C., Galon J. The immune contexture in human tumours: Impact on clinical outcome. *Nat. Rev. Cancer.* 2012; 12: 298–306. DOI: 10.1038/nrc3245.
73. Antohe M., Nedelcu R.I., Nichita L., Popp C.G., Cioplea M., Brinzea A., Hodoroaga A., Calinescu A., Balaban M., Ion D.A., et al. Tumor infiltrating lymphocytes: The regulator of melanoma evolution (Review). *Oncol. Lett.* 2019; 17: 4155–4161. DOI: 10.3892/ol.2019.9940.
74. Taube J.M., Anders R.A., Young G.D., Xu H., Sharma R., McMiller T.L., Chen S., Klein A.P., Pardoll D.M., Topalian S.L., et al. Colocalization of inflammatory response with B7-H1 expression in human melanocytic lesions supports an adaptive resistance mechanism of immune escape. *Sci. Transl. Med.* 2012; 4: 127ra37. DOI: 10.1126/scitranslmed.3003689.

Статья поступила / Received 18.08.22  
Получена после рецензирования / Revised 31.08.22  
Принята в печать / Accepted 05.09.22

## Сведения об авторах

- Владимирова Любовь Юрьевна**, д.м.н., проф., рук. отдела лекарственного лечения опухолей<sup>1</sup>. E-mail: lubovurieva@gmail.com. Scopus: 7004401163. Researcher ID: U-8132-2019. eLibrary SPIN: 4857-6202. ORCID: 0000-0002-4822-5044
- Теплякова Мария Андреевна**, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии<sup>1</sup>. E-mail: teplyakova0308@gmail.com. eLibrary SPIN: 5495-5264. Scopus: 57221995718. Researcher ID: GPP-0725-2022. ORCID: 0000-0002-1957-4931
- Попова Ирина Леонидовна**, к.м.н., с.н.с. отдела лекарственного лечения опухолей<sup>1</sup>. E-mail: sofira09@rambler.ru. Scopus: 37038306900. Researcher ID: U-6397-2019. eLibrary SPIN: 4542-1937. ORCID: 0000-0003-4865-8832
- Абрамова Наталия Александровна**, к.м.н., с.н.с. отдела лекарственного лечения опухолей<sup>1</sup>. E-mail: pylulkin@mail.ru. eLibrary SPIN: 1784-8819. Scopus: 57215521055. ORCID: 0000-0001-7793-9794
- Тихановская Наталья Михайловна**, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии<sup>1</sup>. E-mail: ntihanovskaya@mail.ru. eLibrary SPIN: 9000-4877. Scopus: 57195472204. ORCID: 0000-0001-5139-2639
- Льянова Аза Ахметовна**, к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии<sup>1</sup>. E-mail: blackswan-11@mail.ru. Scopus: 57215860396. eLibrary SPIN: 5292-6017. Researcher ID: U-7313-2019. ORCID: 0000-0001-8723-5897
- Сторожакова Анна Эдуардовна**, к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии<sup>1</sup>. E-mail: maymur@list.ru. eLibrary SPIN: 2804-7474. Researcher ID: U-6202-2019. Scopus: 57045921800. ORCID: 0000-0003-0965-0264
- Рядинская Людмила Алексеевна**, к.м.н., врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии<sup>1</sup>. E-mail: riadinskaya10@mail.ru. eLibrary SPIN: 6146-2396. Scopus: 57192878236. ORCID: 0000-0002-5964-2513
- Кабанов Сергей Николаевич**, к.м.н., врач отделения противоопухолевой лекарственной терапии<sup>1</sup>. E-mail: introitus@mail.ru. eLibrary SPIN: 6369-0824. Researcher ID: V-3023-2019. Scopus: 57045732600. ORCID: 0000-0001-8628-4240
- Калабанова Елена Александровна**, к.м.н., с.н.с. отдела лекарственного лечения опухолей<sup>1</sup>. E-mail: alenakalabanova@mail.ru. eLibrary SPIN: 9090-3007. Researcher ID: V-2943-2019. Scopus: 57046062200. ORCID: 0000-0003-0158-3757
- Удаленкова Ирина Александровна**, к.м.н., врач отделения противоопухолевой лекарственной терапии<sup>1</sup>. E-mail: fortum10@rambler.ru. eLibrary SPIN: 2175-4570. ORCID: 0000-0003-0075-6935
- Трифанов Дмитрий**, к.м.н.<sup>2</sup>. E-mail: trifanov@yandex.ru. Scopus: 56768112100. ORCID: 0000-0002-6937-0590

<sup>1</sup>ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону  
<sup>2</sup>Больница Christiana Care, г. Ньюарк, штат Делавэр, США

Автор для переписки: Теплякова Мария Андреевна.  
E-mail: teplyakova0308@gmail.com

## About authors

- Vladimirova Lyubov Yu.**, DM Sci, professor, head of Dept of Drug Treatment of Tumors<sup>1</sup>. E-mail: lubovurieva@gmail.com. Scopus: 7004401163. Researcher ID: U-8132-2019. eLibrary SPIN: 4857-6202. ORCID: 0000-0002-4822-5044
- Teplyakova Maria A.**, oncologist at Dept of Antitumor Drug Therapy<sup>1</sup>. E-mail: teplyakova0308@gmail.com. eLibrary SPIN: 5495-5264. Scopus: 57221995718. Researcher ID: GPP-0725-2022. ORCID: 0000-0002-1957-4931
- Popova Irina L.**, PhD Med, senior researcher at Dept of Drug Treatment of Tumors<sup>1</sup>. E-mail: sofira09@rambler.ru. Scopus: 37038306900. Researcher ID: U-6397-2019. eLibrary SPIN: 4542-1937. ORCID: 0000-0003-4865-8832
- Abramova Natalia A.**, PhD Med, senior researcher at Dept of Drug Treatment of Tumors<sup>1</sup>. E-mail: pylulkin@mail.ru. eLibrary SPIN: 1784-8819. Scopus: 57215521055. ORCID: 0000-0001-7793-9794
- Tikhanovskaya Natalia M.**, oncologist at Dept of Antitumor Drug Therapy<sup>1</sup>. E-mail: ntihanovskaya@mail.ru. eLibrary SPIN: 9000-4877. Scopus: 57195472204. ORCID: 0000-0001-5139-2639
- Lianova Aza A.**, PhD Med, oncologist at Dept of Antitumor Drug Therapy<sup>1</sup>. E-mail: blackswan-11@mail.ru. Scopus: 57215860396. eLibrary SPIN: 5292-6017. Researcher ID: U-7313-2019. ORCID: 0000-0001-8723-5897
- Storozhakova Anna E.**, PhD Med, oncologist at Dept of Antitumor Drug Therapy<sup>1</sup>. E-mail: maymur@list.ru. eLibrary SPIN: 2804-7474. Researcher ID: U-6202-2019. Scopus: 57045921800. ORCID: 0000-0003-0965-0264
- Ryadinskaya Lyudmila A.**, PhD Med, oncologist at Dept of Antitumor Drug Therapy<sup>1</sup>. E-mail: riadinskaya10@mail.ru. eLibrary SPIN: 6146-2396. Scopus: 57192878236. ORCID: 0000-0002-5964-2513
- Kabanov Sergey N.**, PhD Med, physician at Dept of Antitumor Drug Therapy<sup>1</sup>. E-mail: introitus@mail.ru. eLibrary SPIN: 6369-0824. Researcher ID: V-3023-2019. Scopus: 57045732600. ORCID: 0000-0001-8628-4240
- Kalabanova Elena A.**, PhD Med, senior researcher of the Dept of Drug Treatment of Tumors<sup>2</sup>. E-mail: alenakalabanova@mail.ru. eLibrary SPIN: 9090-3007. Researcher ID: V-2943-2019. Scopus: 57046062200. ORCID: 0000-0003-0158-3757
- Udalenkova Irina A.**, PhD Med, oncologist at Dept of Antitumor Drug Therapy<sup>1</sup>. E-mail: fortum10@rambler.ru. eLibrary SPIN: 2175-4570. ORCID: 0000-0003-0075-6935
- Trifanov Dmitry**, MD, PhD Med, E-mail: trifanov@yandex.ru. Scopus: 56768112100. ORCID: 0000-0002-6937-0590

<sup>1</sup>National Medical Research Centre of Oncology, Rostov-on-Don, Russia

<sup>2</sup>Christiana Care Hospital, Newark, DE, USA

Corresponding author: Teplyakova Maria A. E-mail: teplyakova0308@gmail.com

Для цитирования: Владимирова Л. Ю., Теплякова М. А., Попова И. Л., Абрамова Н. А., Тихановская Н. М., Льянова А. А., Сторожакова А. Э., Рядинская Л. А., Кабанов С. Н., Калабанова Е. А., Удаленкова И. А., Трифанов Д. Современные аспекты иммунотерапии ингибиторами контрольных точек при меланоме. *Медицинский алфавит.* 2022; (26): 35–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-26-35-40>.

For citation: Vladimirova L. Yu., Teplyakova M. A., Popova I. L., Abramova N. A., Tikhanovskaya N. M., Lianova A. A., Storozhakova A. E., Ryadinskaya L. A., Kabanov S. N., Kalabanova E. A., Udalenkova I. A., Trifanov D. Modern aspects of immunotherapy with checkpoint inhibitors in melanoma. *Medical alphabet.* 2022; (26): 35–40. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2022-26-35-40>.

