

DOI: 10.21294/1814-4861-2019-18-4-13-20

УДК: 616.5-006.81-08:615.37:615.036.8

Для цитирования: Новик А.В., Яременко Е.В., Анохина Е.М., Нехаева Т.Л., Семенова А.И., Латипова Д.Х., Проценко С.А., Балдуева И.А. Использование систем RECIST 1.1 и irRC для оценки ответа на терапию ипилимумабом или дендритноклеточными вакцинами у пациентов с диссеминированной меланомой кожи. Сибирский онкологический журнал. 2019; 18(4): 13–20. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-4-13-20.

For citation: Novik A.V., Yaremenko E.V., Anokhina E.M., Nehaeva T.L., Semenova A.I., Latipova D.Kh., Protsenko S.A., Baldueva I.A. RECIST 1.1 and irRC for response assesment in patients with disseminated cutaneous melanoma treated with ipilimumab or dendritic cell vaccine. Siberian Journal of Oncology. 2019; 18(4): 13–20. – doi: 10.21294/1814-4861-2019-18-4-13-20.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СИСТЕМ RECIST 1.1 И irRC ДЛЯ ОЦЕНКИ ОТВЕТА НА ТЕРАПИЮ ИПИЛИМУМАБОМ ИЛИ ДЕНДРИТНОКЛЕТОЧНЫМИ ВАКЦИНАМИ У ПАЦИЕНТОВ С ДИССЕМНИРОВАННОЙ МЕЛАНОМОЙ КОЖИ

**А.В. Новик^{1,3}, Е.В. Яременко³, Е.М. Анохина¹, Т.Л. Нехаева¹, А.И. Семенова¹,
Д.Х. Латипова¹, С.А. Проценко¹, И.А. Балдуева^{1,2}**

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия¹
Россия, г. Санкт-Петербург, 197758, ул. Ленинградская, 68.

E-mail: anovik@list.ru¹

ФГБОУ ВО «СЗГМУ им. И.И. Мечникова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия²
Россия, 191015, г. Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41²

ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия³
Россия, 194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, 2А³

Аннотация

Для оценки эффективности новых методов иммунотерапии были созданы специализированные системы оценки объективного ответа на лечение. Однако роль и преимущества использования конкретной методики до сих пор не ясны. Нами проведено ретроспективное сравнение оценки эффективности различных по механизму действия методов иммунотерапии – ипилимумаба (IPI) и аутологичной дендритноклеточной вакцины (DCV) – по системам RECIST 1.1 и irRC. В исследование включено 82 пациента с диссеминированной или местнораспространенной нерезектабельной меланомой кожи III–IV стадии, получавших IPI (n=55) или DCV (n=27). Оценку ответа по каждой из систем сопоставляли с общей выживаемостью больных (OS). Эффект лечения по любой системе позволял прогнозировать OS больных, получавших IPI (p=0,0001 для каждой системы), но не DCV (p=0,357 и p=0,411 для RECIST 1.1 и irRC соответственно). Частота расхождений ответов на лечение между разными системами оценки была сопоставима для IPI и DCV (10 % и 19 % соответственно, p>0,05). В группе IPI медиана OS при прогрессировании заболевания (PD) по двум системам составила 8,8 мес, PD по RECIST 1.1 и стабилизация заболевания (SD) по irRC OS наблюдалась у 2 больных с OS – 29,1+ мес и 16,7 мес. При обратной ситуации у 2 больных OS составила 11,6+ и 12 мес. Медиана OS при SD по 2 системам – 25,5 мес, при объективном ответе – 35,2 мес. В группе DCV у пациентов с PD по обеим системам (медиана OS – 11,3 мес) показатели OS не отличались от SD (9,8 мес). При смешанном ответе (PD по одной системе и SD по другой) показатели OS у больных составили 29,7 мес, 8,7 мес, 9,5+ мес. При объективном ответе наблюдались лучшие показатели OS: 70,3+ мес, 9,5 мес, 102,9+ мес. Таким образом, расхождение оценок ответа по системам RECIST 1.1 и irRC одинаково часто встречается при различных методах иммунотерапии, но имеет различное значение для прогнозирования OS. Требуется отдельная оценка применимости системы irRC для иммунопрепаратов с разными механизмами действия.

Ключевые слова: меланома, ипилимумаб, дендритноклеточные вакцины, RECIST, irRC, ответ на лечение, иммунотерапия.

RECIST 1.1 AND irRC FOR RESPONSE ASSESMENT IN PATIENTS WITH DISSEMINATED CUTANEOUS MELANOMA TREATED WITH IPILIMUMAB OR DENDRITIC CELL VACCINE

A.V. Novik^{1,3}, E.V. Yaremenko³, E.M. Anokhina¹, T.L. Nehaeva¹, A.I. Semenova¹,
D.Kh. Latipova¹, S.A. Protsenko¹, I.A. Baldueva^{1,2}

N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology, Ministry of health of Russian Federation,
St. Petersburg, Russia¹

68, Leningradskaya Street, 197758-St. Petersburg, Russia¹

I.I. Mechnikov North-Western State Medical University, St. Petersburg, Russia²

41, Kirochnaya Street, 191015-St. Petersburg, Russia²

Saint-Petersburg State Pediatric Medical University, St. Petersburg, Russia³

2A, Litovskaya Street, 194100-St. Petersburg, Russia³

Abstract

Special systems were developed for response assessment of immuno-oncology drugs. The role and benefits of particular system in assessing the efficacy of different immunotherapy methods are not clear yet. The objective of this study is to compare the responses on ipilimumab (IPI) or dendritic cell vaccines (DCV) therapy by RECIST 1.1 and irRC criteria. Eighty two patients with unresectable disseminated or locally advanced stage III-IV melanoma were included. Fifty-five patients were treated with IPI and 27 – with DCV at the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology from 2007 to 2016. Response by each system was compared to overall survival (OS). Response by both systems was a good marker for OS in IPI group ($p=0,0001$ for both systems) but not in DCV group ($p=0,357$ for RECIST and $p=0,411$ for irRC). Discrepancies in responses by different systems were detected in 5 patients in the IPI group and in 5 patients in the DCV group ($p>0.05$). The median of OS in IPI patients with PD by both systems was 8.8 mo. In case of mixed responses, (RECIST progression disease (PD) and irRC stable disease) OS in IPI group was 29.1+ mo, 16.7 mo. In the case of SD by RECIST and PD by irRC OS was 11.6+ mo. One patient with PD by RECIST and partial response by irRC lived 16.3 mo. OS in DCV group was 9.5+, 8.7, 15.3, 29.7 mo. in patients with mixed responses (PD+SD); 15,7 mo. in patient with SD by RECIST and PR by irRC. There was a trend to better overall survival of patients with PD according to the RECIST 1.1 and the absence of PD by irRC system in comparison with the PD by both systems in the treatment of IPI was revealed. In the DCV group the same pattern wasn't found. Thus, both the RECIST 1.1 system and the irRC system are good surrogate markers for the overall survival. SD in patients receiving DCV cannot be considered a good response to therapy, since it does not improve the OS in comparison with patients who has PD by the same system. The irRC system allows to extract a subgroup of patients with better overall survival from patients with PD by RECIST among those who receive IPI but not DCV for systemic therapy of melanoma.

Key words: melanoma, ipilimumab, dendritic cell vaccines, RECIST 1.1, irRC, response assessment, immunotherapy.

Введение

Ингибиторы CTLA4 и PD-1 показали значительную, ранее недостижимую эффективность в лечении метастатической меланомы кожи, что сделало иммунотерапию новым стандартом лечения данного заболевания [1]. Другие виды иммунотерапии интенсивно изучаются в настоящее время. Однако вместе с инновационным механизмом действия препаратов были обнаружены необычные типы ответов на лечение. К ним относятся развитие длительного стойкого ответа и достижение эффекта терапии после периода значительного увеличения размера опухоли или появления новых очагов. Такие типы ответов по системе RECIST, наиболее широко используемой методики оценки эффективности терапии, свидетельствуют о прогрессировании процесса и необходимости

смены лечебной тактики [2]. Изначально эта система разрабатывалась для универсальной оценки динамики лечения на ранних стадиях II фазы различных исследований цитостатиков. В дальнейшем эта система зарекомендовала себя во всех этапах клинических испытаний: от ранней фазы I до стадии подтверждения фазы III [3]. Тем не менее при проведении иммунотерапии ипилимумабом (первым препаратом из класса модуляторов иммунного синапса) у ряда пациентов отмечался регресс опухолевых очагов без какой-либо новой терапии, поэтому такие особенные ответы получили название «псевдопрогрессирование» [4, 5]. Это потребовало пересмотра подходов к оценке опухолевых очагов и привело к созданию системы irRC. В исследовании J.D. Wolchok et al. показано, что у части больных с прогрессированием заболевания (PD) на

Таблица 1

Характеристика больных, включенных в исследование

Характеристика	ДКВ (n=27)	ИПИ (n=55)	Всего (n=82)	p
Пол				
Муж	12 (44 %)	26 (47 %)	38 (46 %)	0,058
Жен	15 (56 %)	29 (53 %)	44 (54 %)	
Средний возраст, лет	51	53	52	-
Стадия				
IIС	-	1 (2 %)	1 (1 %)	0,867
IIIС	2 (7 %)	3 (5 %)	5 (6 %)	
IVM1 (неуточненная)	2 (7 %)	2 (4 %)	4 (5 %)	
IVM1a	4 (15 %)	7 (13 %)	11 (13 %)	
IVM1b	6 (22 %)	13 (24 %)	19 (23 %)	
IVM1c	13 (48 %)	29 (53 %)	42 (51 %)	
Медиана времени наблюдения	21,7 мес	20,5 мес	20,9 мес	0,159

фоне лечения ипилимумабом выживаемость не соответствовала опухолевому ответу и была гораздо длительнее [6]. Именно для выделения этой категории пациентов была разработана система irRC – первая из специализированных систем оценки ответа на иммунотерапию. При сравнении ответа на терапию системам ВОЗ и irRC у 10 % пациентов ПЗ по системе ВОЗ соответствовало клиническому эффекту (CB) по системе irRC. Через пять лет F.S. Nodi et al. проследили динамику опухолевых ответов по системам RECIST 1.1 и irRC у пациентов, получавших пембролизумаб. Суммарно у 12,9 % больных было выявлено аналогичное расхождение в оценке терапии (PD по RECIST 1.1 против объективного ответа по irRC) [7]. Биопсия показала, что увеличение размеров данных очагов на фоне проводимой терапии обусловлено Т-клеточной инфильтрацией или развившимся некрозом, но никак не опухолевой нагрузкой [8]. Поэтому авторы предложили не учитывать новый очаг как безусловный признак прогрессирования и обосновали необходимость новой оценки ответа на лечение.

В настоящее время существует значительное количество разных методов иммунотерапии [9]. Предполагается, что они обладают сходными особенностями действия, так как целью использования этих методов является активация противоопухолевого иммунного ответа. Оценка эффективности такого лечения с использованием специализированных критериев ответа при применении других классов иммунотерапевтических средств (например, противоопухолевых вакцин) не проводилась.

Поэтому нами проведено исследование, целью которого явилось сравнение использования систем RECIST 1.1 и irRC при лечении ипилимумабом (IPI) и дендритноклеточными вакцинами (DCV) больных метастатической или местнораспространенной неоперабельной формой меланомы кожи в качестве суррогатных маркеров общей выживаемости.

Материал и методы

В исследование включено 82 больных, получавших терапию IPI (n=55) и DCV (n=27) в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России» с 2007 по 2016 г. Основными критериями включения в исследование являлись морфологически верифицированный диагноз диссеминированной или местнораспространенной нерезектабельной формы меланомы; проведение терапии IPI или DCV; возможность оценки ответа на лечение по системам RECIST 1.1 и irRC. Сравнимые группы больных были сбалансированы по возрасту, стадии заболевания и средней длительности наблюдения ($p>0,05$) (табл. 1).

Все пациенты получали раннюю системную противоопухолевую терапию. Объективный ответ (OR) оценивался согласно критериям систем RECIST 1.1 и irRC на 8–12-й нед после начала терапии и далее каждые 8–12 нед в течение лечения и после его окончания [10]. В соответствии с требованиями систем оценки подтверждение эффектов проводилось не ранее чем через 4 нед при выявлении полного или частичного регресса по системе RECIST 1.1 и при выявлении полного регресса, частичного регресса или прогрессирования по системе irRC. В качестве оценки ответа на лечение использовался наилучший достигнутый за время терапии и наблюдения результат. В случае выявления прогрессирования процесса оценка по системе RECIST 1.1 далее не проводилась.

Оценка общей выживаемости (OS) проводилась от начала терапии до смерти больного от любой причины. Для анализа данных использовались методы описательной статистики, критерий χ^2 Пирсона, методы непараметрической статистики (критерий знаков), метод Каплана – Майера с использованием статистического пакета SPSS v. 19.

Результаты

Объективный ответ на проведенное лечение оценен у 82 пациентов. При сравнении частоты

OR на лечение в группах IPI и DCV различия при оценке по системам RECIST 1.1 и irRC (табл. 2) оказались статистически не значимыми ($p=0,820$ и $p=0,843$ соответственно).

Расхождения опухолевых ответов выявлены у 10 больных: у 5 (10 %, 95 % ДИ 3–18 %) в группе IPI и у 5 (19 %, 95 % ДИ 6–35 %) в группе DCV (табл. 3). У 6 пациентов зарегистрировано PD по RECIST 1.1 и CB по irRC. Из них у 2 больных в группе IPI и у одного в группе DCV наблюдалось появление нового очага. У двух (IPI) и одного (DCV) больного расхождения обусловлены различным подсчетом размеров. В оставшихся 4 случаях разница в оценках в пользу RECIST 1.1 была полностью обусловлена различиями в вычислении размеров очагов.

Анализ медиан OS пациентов в зависимости от типов ответа на терапию IPI показал, что при увеличении качества ответа хотя бы по одной из систем увеличивается медиана OS. Так, медиана OS при общем PD составила 8,8 мес, при PD по RECIST 1.1 и стабилизации заболевания (SD) по irRC OS – 29,1+ мес, 16,7 мес. При обратной ситуации у 2 больных OS составила 11,6+ мес и 12 мес. Медиана OS при SD по 2 системам – 25,5 мес, при OR – 35,2 мес. (рис. 1А).

При DCV такой закономерности не обнаружено (рис. 1Б). У пациентов с PD по обеим системам (медиана OS – 11,3 мес) показатели OS не отличались от SD (9,8 мес). При смешанном ответе (PD по одной системе и SD по другой) показатели OS у больных составили 29,7 мес, 8,7 мес, 9,5+ мес. При объективном ответе наблюдались лучшие показатели OS: 70,3+ мес, 9,5 мес, 102,9+ мес.

Сравнение выживаемости больных с разными ответами на лечение выявило статистически значимые различия при оценке эффекта IPI как по системе RECIST 1.1, так и по системе irRC ($p=0,0001$ и $p=0,0001$ соответственно). Выживаемость больных, получавших DCV, не имела статистически значимых различий вне зависимости от системы ($p=0,357$ и $p=0,411$ для RECIST 1.1 и irRC соответственно). OS больных с SD по обеим системам практически не отличается от OS больных с PD и SD по RECIST 1.1 и irRC соответственно при использовании IPI (рис. 1Б). При терапии DCV кривые выживаемости больных с SD, PD и смешанным ответом по двум системам схожи. При анализе кривых выживаемости была выявлена тенденция к лучшим результатам лечения у больных со стабилизацией процесса, по крайней мере по одной из систем.

Нами проведено сравнение выживаемости больных с учетом CD (отсутствие прогрессирования по двум системам против других вариантов ответа) и OR (наличие полного или частичного регресса по двум системам против других вариантов ответа). Результаты сравнения представлены на рис. 2 и 3. При терапии IPI и OR ($p=0,011$), и CB ($p=0,0001$) влияют на общую выживаемость. При DCV такого результата не наблюдается ($p=0,221$ для OR и $p=0,897$ для CB). Только объективный ответ на лечение выделяет группу больных с лучшей выживаемостью. Так, однолетняя общая выживаемость больных с OR составляет 50 %, при его отсутствии – 29 %. Вместе с тем из-за малого числа больных с объективным ответом данные различия не достигли статистической значимости.

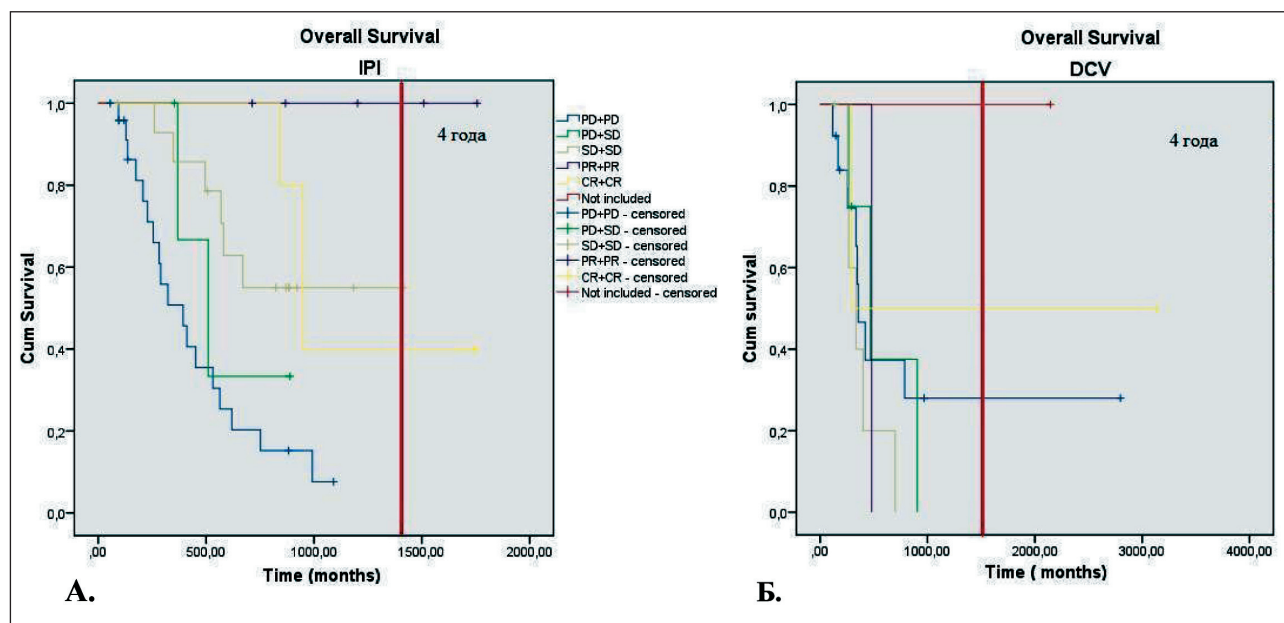


Рис. 1. Общая выживаемость больных в зависимости от оценки эффекта по RECIST 1.1 и irRC:

А – при терапии IPI; Б – при терапии DCV.

Примечание: PD – прогрессирование заболевания, SD – стабилизация заболевания, PR – частичный ответ, CR – полный ответ, DCV – дендритноклеточные вакцины

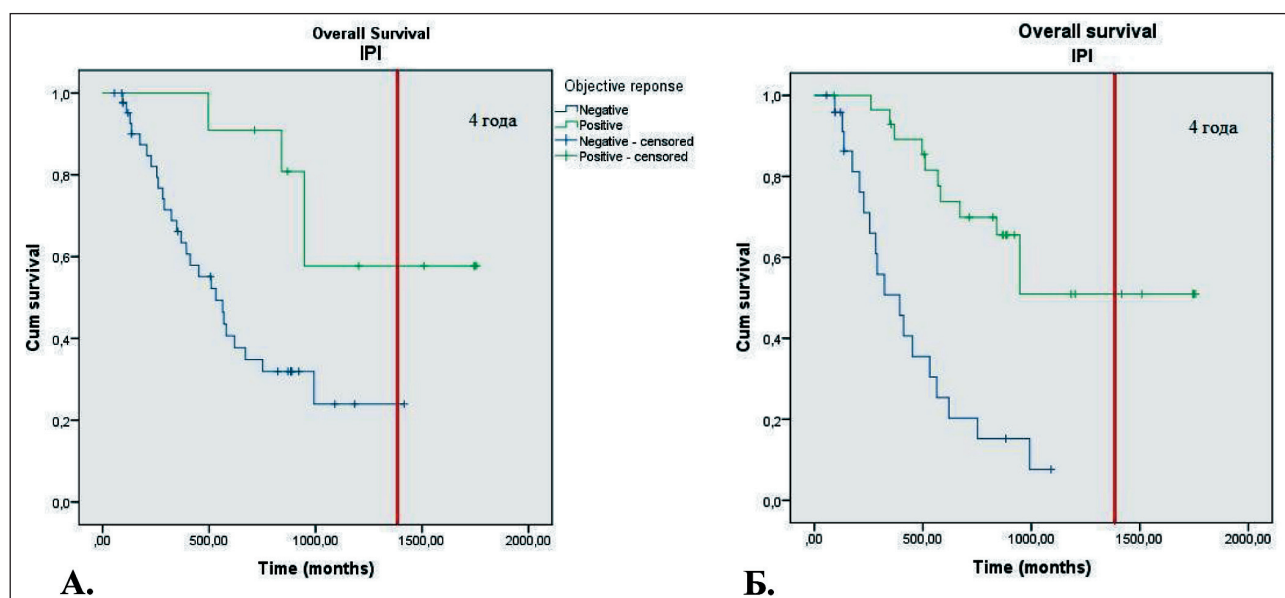


Рис. 2. Общая выживаемость больных, получавших IPI:
А – в зависимости от объективного ответа; Б – в зависимости от клинического эффекта

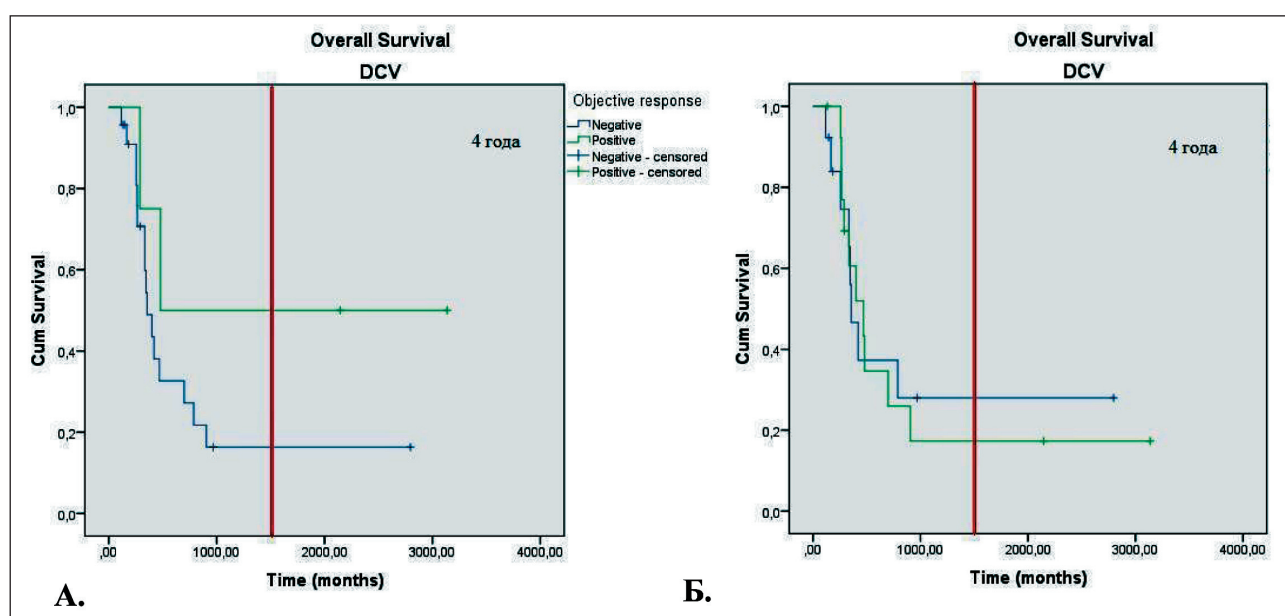


Рис. 3. Общая выживаемость больных, получавших DCV:
А – в зависимости от объективного ответа; Б – в зависимости от клинического эффекта

Обсуждение

Медиана OS пациентов на IPI составила 17,4 мес, что лучше результатов, опубликованных нами в 2014 г., где медиана OS составила 13,5 мес, а также результатов регистрационного исследования, где она составила 10,1 мес [11, 12]. Мы считаем, что причина завышенных результатов в нашей работе кроется в исключении больных, у которых даже первая оценка эффекта по системам RECIST и irRC не была проведена по разным причинам и PD было установлено по клиническим признакам. Малое количество больных в нашем исследовании дает основания считать полученные результаты сопоставимыми и репрезентативными.

В группе IPI частота расхождений ответов по системам RECIST 1.1 и irRC составила 10 %, в группе DCV – 19 %. Возможны две причины расхождений ответов на лечение по указанным системам. Во-первых, в системе RECIST 1.1 используется один размер опухолевого очага, тогда как в системе irRC – 2 размера, что делает ее ближе к системе mWHO. Вместе с тем частота расхождений между одно- и двухразмерными системами, по данным M. Nishino et al., составляет 7 %, что сопоставимо с результатами наших исследований. Ранее было показано, что данные системы характеризуются высокой корреляцией результатов: при первой оценке – 0,959, при второй последовательной

оценке – 0,963, при третьей – 0,953, при четвертой – 0,965 [13]. Поэтому наши результаты не могут быть объяснены исключительно количеством использованных осей измерений.

Более важной причиной отличий могут быть критерии определения PD. В системе irRC новый очаг не определяет качественно факт прогрессирования, как это происходит в системе RECIST. Кроме того, сам факт прогрессирования требует подтверждения при последующей оценке. В работе J.D. Wolchok et al. частота расхождений по критериям ВОЗ и irRC (каждая из которых использует два размера очага) в группе IPI составила 9,7 %, в нашей работе – 10 % [6]. В группе DCV расхождения встречались чаще, чем при IPI, однако эти расхождения статистически не значимы ввиду малого количества наблюдений. Можно предположить, что расхождение оценок объективного ответа по разным системам наблюдается одинаково часто при использовании иммунотерапии с разными механизмами действия. Важно отметить, что в нашей работе 7 из 10 случаев расхождения объяснялись именно различиями в количестве измерений очагов.

Оценка частоты OR используется в клинических исследованиях как суррогатный маркер OS. В группе IPI медиана OS в подгруппе с PD по обеим системам составила 8,8 мес, в подгруппе с PD по RECIST 1.1 и SD по irRC – 29,1+ мес и 16,7 мес. В нашей работе различия в выживаемости больных в данных подгруппах были статистически не значимы из-за небольшого объема выборки ($p=0,324$). Однако в более крупных исследованиях была получена подобная закономерность, подтвержденная статистически [6]. Таким образом, среди группы пациентов, получавших IPI и имеющих PD по RECIST 1.1, системой irRC может быть выделена подгруппа пациентов с благоприятной

выживаемостью (опухолевый ответ системы irRC будет оценен как SD).

Нами проведен поиск публикаций по вакцинотерапии меланомы аутологичными DCV с использованием зрелых дендритных клеток, нагруженных лизатом опухолевых клеток, в базе PubMed 30.09.18 по ключевым словам melanoma, autologous, dendritic cells, antigen-presenting cells, vaccines, response evaluation criteria in solid tumors, recist.

Найдено 2 статьи, которые частично затрагивают тему нашего исследования. В работе L. Ridolfi et al. проводилось лечение 27 пациентов двумя видами зрелых DCV. CB по системе irRC был зарегистрирован у 55,5 % пациентов, OR – у 37 %, медиана OS – 16 мес [14]. Оценки эффекта по другим системам не проводилось. Ретроспективное исследование 14-летнего опыта применения DCV в Италии включило 70 больных. Были получены следующие результаты: CB – 39 %, OR – 6 %, медиана OS – 11,4 мес по системе RECIST 1.1 [15]. В нашем исследовании аналогичные показатели составили CB – 47 и 48 %, OR – 18 и 15 %, медиана OS – 11,3 мес, для систем RECIST 1.1 и irRC соответственно. Данные результаты подтверждают репрезентативность использованной нами популяции больных для анализа. В вышеупомянутых исследованиях медианы OS сопоставимы с медианами OS пациентов, получавших IPI, однако частота объективных ответов в группе DCV значительно ниже, чем в группе IPI.

Причиной этого явления может быть влияние вакцинотерапии на эффективность последующего лечения. Lotem et al. показали, что пациенты, получившие раннюю вакцинотерапию и последующую терапию ипилимумабом, имеют более длительную выживаемость относительно пациентов, получавших монотерапию IPI: 5-летняя выживаемость –

Таблица 2

Эффективность терапии по различным системам оценки

Эффект	RECIST 1.1		irRC	
	IPI (n=55)	DCV (n=27)	IPI (n=55)	DCV (n=27)
CR	5 (9 %)	1 (4 %)	5 (9 %)	1 (4 %)
PR	5 (9 %)	2 (7 %)	6 (11 %)	3 (11 %)
SD	16 (29 %)	8 (30 %)	16 (29 %)	9 (33 %)
Прогрессирование заболевания	29 (53 %)	16 (59 %)	28 (51 %)	14 (52 %)
p	0,820		0,843	

Таблица 3

Частота расхождений ответов по системам RECIST 1.1 и irRC

Лечение	RECIST лучше	Без различий	irRC лучше
IPI (n=55)	2 (4 %)	50 (90 %)	3 (6 %)
DCV (n=27)	1 (4 %)	22 (81 %)	4 (15 %)

46 и 19 % соответственно (относительный риск смерти – 0,46, $p=0,07$) [16]. В исследовании, опубликованном нами ранее, в котором сравнивались эффективность смешанной терапии DCV+IPI и монотерапии IPI, 3-летняя выживаемость составила 59 и 15 % (относительный риск смерти – 0,52, $p=0,049$) [17].

Таким образом, можно утверждать, что оценка клинического эффекта по любой из систем является удовлетворительным маркером общей выживаемости только при использовании IPI, но не DCV. Подобное утверждение свидетельствует о необходимости поиска новых критериев оценки для определения пользы от проведения вакцинотерапии у конкретного больного и отчасти объясняет многочисленные ранее полученные негативные результаты оценки

эффективности вакцин в рамках I и II фазы клинических исследований, где не оценивалась OS. Кроме того, подобный результат требует осторожного отношения к использованию различных систем оценки при иммунотерапии с разными механизмами действия и демонстрирует необходимость дальнейших исследований в этом направлении.

Заключение

Расхождения оценок ответа по системам RECIST 1.1 и irRC одинаково часто встречаются при различных методах иммунотерапии, но имеют различное значение для общей выживаемости. Требуется отдельная оценка применимости системы irRC для иммунопрепаратов с разными механизмами действия.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Herzberg B., Fisher D.E. Metastatic melanoma and immunotherapy. *Clin Immunol.* 2016 Nov; 172: 105–110. doi: 10.1016/j.clim.2016.07.006.
2. Kim J.H. Comparison of the RECIST 1.0 and RECIST 1.1 in patients treated with targeted agents: a pooled analysis and review. *Oncotarget.* 2016 Mar 22; 7(12): 13680–7. doi: 10.18632/oncotarget.7322.
3. Litire S., Collette S., de Vries E.G., Seymour L., Bogaerts J. RECIST learning from the past to build the future. *Nat Rev Clin Oncol.* 2017 Mar; 14(3): 187–192. doi: 10.1038/nrclinonc.2016.195.
4. Fong L., Small E.J. Anti-cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 antibody: the first in an emerging class of immunomodulatory antibodies for cancer treatment. *J Clin Oncol.* 2008 Nov 10; 26(32): 5275–83. doi: 10.1200/JCO.2008.17.8954.
5. Wang Q., Gao J., Wu X. Pseudoprogression and hyperprogression after checkpoint blockade. *Int Immunopharmacol.* 2018 May; 58: 125–135. doi: 10.1016/j.intimp.2018.03.018.
6. Wolchok J.D., Hoos A., O'Day S., Weber J.S., Hamid O., Lebbé C., Maio M., Binder M., Bohnsack O., Nichol G., Humphrey R., Hodi F.S. Guidelines for the evaluation of immune therapy activity in solid tumors: immune-related response criteria. *Clin Cancer Res.* 2009 Dec 1; 15(23): 7412–20. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-09-1624.
7. Hodi F.S., Hwu W.J., Kefford R., Weber J.S., Daud A., Hamid O., Patnaik A., Ribas A., Robert C., Gandaghar T.C., Joshua A.M., Hersey P., Dronca R., Joseph R., Hille D., Xue D., Li X.N., Kang S.P., Ebbinghaus S., Perrone A., Wolchok J.D. Patterns of response in patients with advanced melanoma treated with Pembrolizumab (MK-3475) and evaluation of immune-related response criteria (irRC). *J Clin Oncol.* 2016 May 1; 34(13): 1510–7. doi: 10.1200/JCO.2015.64.0391.
8. Di Giacomo A.M., Danielli R., Guidoboni M., Calabrò L., Carlucci D., Miracco C., Volterrani L., Mazzei M.A., Biagioli M., Altomonte M., Maio M. Therapeutic efficacy of ipilimumab, an anti-CTLA-4 monoclonal antibody, in patients with metastatic melanoma unresponsive to prior systemic treatments: clinical and immunological evidence from three patient cases. *Cancer Immunol Immunother.* 2009 Aug; 58(8): 1297–306. doi: 10.1007/s00262-008-0642-y.
9. Новик А.В. Принципы современной иммунотерапии. Фарматека. 2018; 7(360): 10–18. [Novik A.V. Principles of modern immunotherapy. *Farmateka.* 2018; 7(360): 10–18. (in Russian)]. doi: 10.18565/farmateca.2018.7.10-18.
10. Spiro J., Maintz D., Persigehl T. Response criteria for malignant melanoma: RECIST and irRC. *Radiologe.* 2015 Feb; 55(2): 127–35. doi: 10.1007/s00117-014-2763-y.
11. Новик А.В., Комаров Ю.И., Проценко С.А., Семенова А.И., Балдуева И.А., Дубинина Э.В., Питиа Н.П., Ахаева З.Ю. Применение ипилимумаба у больных диссеминированной меланомой кожи. Злокачественные опухоли. 2014; 3: 60–3. [Novik A.V., Komarov Yu.I., Protsenko S.A., Semenova A.I., Baldueva I.A., Dubinina E.V., Pipia N.P., Akhaeva Z.Yu. Using ipilimumab for metastatic patients with metastatic malignant melanoma of skin. *Malignant tumors.* 2014; 3: 60–3. (in Russian)]. doi: 10.18027/2224-5057-2014-3-60-63.
12. Hodi F.S., O'Day S.J., McDermott D.F., Weber R.W., Sosman J.A., Haanen J.B., Gonzalez R., Robert C., Schadendorf D., Hassel J.C., Akerley W., van den Eertwegh A.J., Lutzky J., Lorigan P., Vaubel J.M., Linette G.P., Hogg D., Ottensmeier C.H., Lebbé C., Peschel C., Quirt I., Clark J.I., Wolchok J.D., Weber J.S., Tian J., Yellin M.J., Nichol G.M., Hoos A., Urban W.J. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010 Aug 19; 363(8): 711–23. doi: 10.1056/NEJMoa1003466.
13. Nishino M., Giobbie-Hurder A., Gargano M., Suda M., Ramaiya N.H., Hodi F.S. Developing a common language for tumor response to immunotherapy: immune-related response criteria using unidimensional measurements. *Clin Cancer Res.* 2013 Jul 15; 19(14): 3936–43. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0895.
14. Ridolfi L., Petrini M., Fiammenghi L., Granato A.M., Ancarani V., Pancisi E., Brolli C., Selva M., Scarpi E., Valmorri L., Nicoletti S.V., Guidoboni M., Riccobon A., Ridolfi R. Dendritic cell-based vaccine in advanced melanoma: update of clinical outcome. *Melanoma Res.* 2011 Dec; 21(6): 524–9. doi: 10.1097/CMR.0b013e32834b58fa.
15. de Rosa F., Ridolfi L., Fiammenghi L., Petrini M., Granato A.M., Ancarani V., Pancisi E., Soldati V., Cassan S., Bulgarelli J., Framarini M., Tauceri F., Migliori G., Brolli C., Gentili G., Petracci E., Nanni O., Riccobon A., Ridolfi R., Guidoboni M. Dendritic cell vaccination for metastatic melanoma: a 14-year monoinstitutional experience. *Melanoma Res.* 2017 Aug; 27(4): 351–357. doi: 10.1097/CMR.0000000000000356.
16. Lotem M., Merims S., Frank S., Hamburger T., Nissán A., Kadouri L., Cohen J., Straussman R., Eisenberg G., Frankenburg S., Carmon E., Alaiyan B., Shneibaum S., Ozge Ayyildiz Z., Isbilen M., Mert Senses K., Ron I., Steinberg H., Smith Y., Shiloni E., Gure A.O., Peretz T. Adjuvant Autologous Melanoma Vaccine for Macroscopic Stage III Disease: Survival, Biomarkers, and Improved Response to CTLA-4 Blockade. *J Immunol Res.* 2016; 2016: 8121985. doi: 10.1155/2016/8121985.
17. Анохина Е.М., Новик А.В., Проценко С.А., Валдуева И.А., Семглазова Т.Ю., Семенова А.И. Применение ипилимумаба у больных диссеминированной меланомой в рамках программы расширенного доступа: опыт ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России. Вопросы онкологии. 2018; 64: 388–92. [Anokhina E.M., Novik A.V., Protsenko S.A., Baldueva I.A., Semiglasova T.Yu., Semenova A.I., Latipova D.Kh., Teletayeva G.M., Rubinchik V.N., Oganessyan A.P., Yaremko E.V. Ipilimumab in patients with disseminated melanoma: the N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology Expanded Access Program experience. *Problems of Oncology.* 2018; 64: 388–92. (in Russian)].

Поступила/Received 14.11.18
Принята в печать/Accepted 12.02.19

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ

Новик Алексей Викторович, кандидат медицинских наук, врач-онколог, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» (г. Санкт-Петербург, Россия). E-mail: anovik@list.ru. SPIN-код: 4549-7885. AuthorID (РИНЦ): 160482. Researcher ID (WOS): H-7700-2014. ORCID: 0000-0002-2430-7409.

Яременко Екатерина Владимировна, студент, СПбГПМУ (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 2964-4637. ORCID: 0000-0002-2958-7146.

Анохина Екатерина Михайловна, аспирант, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 1844-7818. Author ID (Scopus): 57193121294.

Нехаева Татьяна Леонидовна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научного отдела онкоиммунологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 5366-8969. AuthorID (РИНЦ): 759111. Researcher ID (WOS): L-7268-2018. ORCID: 0000-0002-7826-4861.

Семенова Анна Игоревна, кандидат медицинских наук, врач-онколог, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 3460-1779. AuthorID (РИНЦ): 432703.

Латинова Дилором Хамидовна, кандидат медицинских наук, врач-онколог, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 5124-5881. AuthorID (РИНЦ): 843868.

Проценко Светлана Анатольевна, доктор медицинских наук, заведующая отделением химиотерапии и инновационных технологий, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 9983-7221. AuthorID (РИНЦ): 416030.

Балдуева Ирина Александровна, доктор медицинских наук, заведующая отделением онкоиммунологии, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» (г. Санкт-Петербург, Россия). SPIN-код: 7512-8789. AuthorID (РИНЦ): 268126. Researcher ID (WOS): H-9574-2014.

Финансирование

Это исследование не потребовало дополнительного финансирования.

Конфликт интересов

Авторы объявляют, что у них нет конфликта интересов.

ABOUT THE AUTHORS

Aleksei V. Novik, MD, PhD, Medical Oncologist, N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology (St. Petersburg, Russia). E-mail: anovik@list.ru. Researcher ID (WOS): H-7700-2014. ORCID: 0000-0002-2430-7409.

Ekaterina V. Yaremenko, Student, Saint-Petersburg State Pediatric Medical University (St. Petersburg, Russia).

Ekaterina M. Anokhina, MD, Postgraduate, N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology (St. Petersburg, Russia). Author ID (Scopus): 57193121294.

Tatyana L. Nehaeva, MD, PhD, Senior Scientist, N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology (St. Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): L-7268-2018. ORCID: 0000-0002-7826-4861.

Anna I. Semenova, MD, PhD, Medical Oncologist, N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology (St. Petersburg, Russia).

Dilorom Kh. Latipova, MD, PhD, Medical Oncologist, N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology (St. Petersburg, Russia).

Svetlana A. Protsenko, MD, DSc, Medical Oncologist, Head of the Department of Chemotherapy and Innovative Technologies, medical oncologist, N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology (St. Petersburg, Russia).

Irina A. Baldueva, MD, DSc, Associate Professor, Head of the Department of Oncoimmunology, N.N. Petrov National Medical Research Centre of Oncology (St. Petersburg, Russia). Researcher ID (WOS): H-9574-2014.

Funding

This study required no funding.

Conflict of interest

The authors declare that they have no conflict of interest.