



Российский  
онкологический  
научный центр  
им. Н.Н. Блохина

# Перспективы иммунотерапии метастатической увеальной меланомы

В.В. Назарова, К.В. Орлова, И.А. Утяшев, И.В. Самойленко, Г.Ю. Харкевич,  
И.Н. Михайлова, Л.В. Демидов

Адрес для переписки: Валерия Витальевна Назарова, jezerovel@gmail.com

*Увеальная меланома (УМ) – опухоль нейроэктодермального происхождения, развивающаяся из меланоцитов увеального тракта (хориоидеи, цилиарного тела, радужки). Данное заболевание является редкой разновидностью меланомы, на долю которого приходится около 3% всех зарегистрированных случаев меланомы. От меланомы кожи и меланомы слизистых оболочек УМ отличается как клиническим течением, так и молекулярно-генетическими свойствами. Для УМ активно ведется поиск новых мишеней направленной противоопухолевой терапии. Перспективным направлением лечения метастатической УМ является иммунотерапия регуляторами иммунологического ответа (анти PD-1- и анти PD-L1-моноклональные антитела) и противоопухолевыми вакцинами.*

**Ключевые слова:** увеальная меланома, метастазирование, иммунотерапия

## Введение

Увеальная меланома (УМ) – злокачественная опухоль нейроэктодермального происхождения, заболеваемость которой составляет от четырех до десяти случа-

ев на 1 млн. На долю УМ приходится лишь 3% всех меланом [1, 2]. Около 90% УМ локализуется в хориоидее, 6% – в цилиарном теле, 4% – в радужке [3]. У половины пациентов независимо

от выбора метода лечения первичной опухоли в глазу развивается метастатическая болезнь [4–6].

К факторам неблагоприятного прогноза при УМ относятся возраст больных, размер первичной опухоли, клеточный состав (смешанно-клеточная или эпителиоидная меланома), экстраокулярный рост, хромосомные изменения (моносомия 3-й и/или амплификация 8-й хромосомы) [7–9].

Из-за отсутствия лимфатических сосудов в глазу УМ метастазирует гематогенным путем, чаще в печень (до 90%), легкие (25%), кости (15%), кожу (10%). Медиана продолжительности жизни при метастазах в печень у пациентов с УМ около девяти месяцев [10]. Медиана продолжительности жизни в группе пациентов с экстрапеченочными проявлениями болезни, по данным разных авторов, составляет от 19 до 28 месяцев [11–14].



От меланомы кожи и меланомы слизистых оболочек УМ отличается как клиническим течением (позднее метастазирование с преимущественным поражением печени), так и молекулярно-генетическими свойствами (низкая частота мутаций в генах BRAF, NRAS и KIT). Для УМ характерны активирующие соматические мутации в генах GNAQ и GNA11 [15, 16]. Низкая эффективность стандартной химиотерапии объясняет неблагоприятный прогноз у пациентов с метастатической УМ [17]. Это требует постоянного поиска эффективных методов лечения.

### Новые направления в лечении метастатической увеальной меланомы

По аналогии с метастатической меланомой кожи, в терапии которой ингибиторы BRAF/MEK-киназ уже продемонстрировали увеличение общей выживаемости, эффективность системной терапии препаратами из этих групп оценивают и при метастатической УМ. Однако до недавнего времени ни один препарат не показал существен-

ного влияния на общую и безрецидивную выживаемость при метастатической УМ. Ситуация изменилась в 2013 г., когда были опубликованы результаты клинического исследования II фазы по оценке эффективности ингибитора MEK – селуметиниба у больных метастатической УМ с мутациями в генах GNAQ и GNA11. Селуметиниб впервые продемонстрировал эффективность в увеличении времени до прогрессирования по сравнению со стандартной химиотерапией темозоломидом. Медиана времени до прогрессирования в группе селуметиниба составила четыре месяца, в группе темозоломида – месяц [18, 19]. Селуметиниб не показал преимуществ в общей выживаемости, но, несмотря на это, стал первым таргетным препаратом с доказанной клинической эффективностью при метастатической УМ и прошел ускоренную регистрацию FDA (Food and Drug Administration – Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов).

Продолжается активное изучение новых ингибиторов MEK. Одна-

Селуметиниб не показал преимуществ в общей выживаемости, тем не менее стал первым таргетным препаратом с доказанной клинической эффективностью при метастатической увеальной меланоме и прошел ускоренную регистрацию Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США

ко, по последним данным, эффективность их по-прежнему невысока [20].

### Блокаторы иммунного ответа для лечения метастатической увеальной меланомы

Одновременно с эффективностью таргетной химиотерапии в клинических исследованиях активно изучают эффективность анти-CTLA-4- и анти-PD1-/PD-L-моноклональных антител при метастатической УМ. Предварительные данные клинического исследования, проведенного на базе четырех клиник США и Европы,

Таблица. Характеристика пациентов, получивших иммунотерапию анти-CTLA-4 (ипилимумаб)

Общая группа (n = 10)	Возраст, лет	Локализация первичной опухоли: хориоидея (1), цилиарное тело (2), радужка (3)	Время до прогрессирования после постановки первичного диагноза, мес.	Локализация метастатического процесса: печень (1), печень + другие органы (2), легкие (3)	Общее состояние: статус по ECOG	Первая линия терапии
1	63	1	69,76	1	0	ПХТ
2	68	1	16,73	1	1	ПХТ
3	57	1	144,62	1	0	ПХТ
4	46	1	23,80	1	0	ПХТ
5	38	1	196,37	2	1	ПХТ
6	49	1	115,82	2	1	ПХТ
7	43	2	59,84	2	0	ПХТ
8	28	1	120,72	3	0	ПХТ
9	61	1	186,71	1	0	ХЭ
10	53	1	8,78	1	1	Ипилимумаб

Примечание. ПХТ – полихимиотерапия, ХЭ – химиоэмболизация печени.



Изучение фундаментальных механизмов и поиск предикторов противоопухолевого иммунного ответа при УМ необходимы для разработки новых, более эффективных методов иммунотерапии метастатической УМ

Онкология

по применению анти-CTLA-4-моноклонального антитела ипилимумаба при метастатической УМ казались обнадеживающими. В исследовании участвовали 34 пациента с метастатической УМ. Исследователи оценивали эффективность и токсичность ипилимумаба в дозе 3 мг/кг. У 46% пациентов к 12-й неделе терапии отмечалась стабилизация заболевания. Тем не менее более крупные исследования не показали значимых преимуществ ипилимумаба в терапии метастатической УМ [21, 22].

Наш собственный клинический опыт также свидетельствует о низкой эффективности ипилимумаба в терапии метастатической УМ. В рамках программы расширенного доступа было пролечено около 160 пациентов с метастатической меланомой. Из них десять с метастатической УМ.

Возраст больных составил от 28 до 68 лет, соотношение полов (м:ж) – 1:1, статус по ECOG 0 или 1. В среднем все пациенты получи-

ли четыре введения ипилимумаба в дозе 3 мг/кг. Медиана продолжительности жизни без прогрессирования составила 3,47 месяца. На фоне терапии не зарегистрировано ни одного частичного и полного ответа. У одного пациента зафиксирована длительная стабилизация заболевания (таблица).

Другими препаратами из группы блокаторов иммунного ответа для лечения больных метастатической УМ являются анти-PD-1-моноклональные антитела (ниволумаб, пембролизумаб).

В исследовании L.A. Kottschade и соавт. терапию пембролизумабом получали семь пациентов с метастатической УМ (у всех больных ранее отмечалось прогрессирование заболевания на фоне терапии ипилимумабом). Средний возраст пациентов на момент включения в исследование составил 64,5 года, статус по ECOG 0 или 1. Больные получали пембролизумаб в дозе 2 мг/кг один раз в три недели до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности. Медиана продолжительности жизни без прогрессирования составила 12,2 недели (в диапазоне 3,14–41), два пациента получали терапию к моменту публикации данных (февраль 2015 г.). На фоне терапии зарегистрирован один полный и один частичный ответ. У одного пациента зафиксирована стабилизация заболевания [23].

Результаты данного пилотного клинического исследования послужили обоснованием для более крупного исследования пембролизумаба при метастатической УМ [24].

По данным, представленным на ASCO-2016, пембролизумаб не показал клинической эффективности в терапии метастатической УМ.

Наш собственный опыт применения анти-PD-L-препаратов ограничивается одним наблюдением. Пациентка В. 50 лет с метастатической УМ получала в первой линии пембролизумаб 136 мг. Всего было проведено шесть введений в указанной дозе. Результаты обследования показали прогрессирование болезни.

В связи с этим лечение пембролизумабом было прекращено, пациентка продолжила получать в рамках второй линии стандартную химиотерапию.

### Вакциноterapia метастатической увеальной меланомы

Одним из перспективных направлений иммунотерапии меланомы остается вакциноterapia. K.F. Vol и соавт. исследовали дендритноклеточную вакцину в терапии метастатической УМ. По предварительным данным, у пациентов, получивших вакцину, медиана общей продолжительности жизни достигла 19,2 месяца, что сопоставимо с эффективностью локальных методов лечения, а именно радикального хирургического удаления солитарных метастазов УМ в печени. При этом опухолевый специфичный иммунный ответ зафиксирован у четырех из 14 пациентов с метастатической УМ [8]. Наши собственные данные также подтверждают, что метастатическая УМ может служить терапевтической моделью для противоопухолевых вакцин в целом и отечественной аллогенной вакцины Аллоген в частности. Аллогенные вакцины стали одними из первых разрабатываемых цельноклеточных противоопухолевых

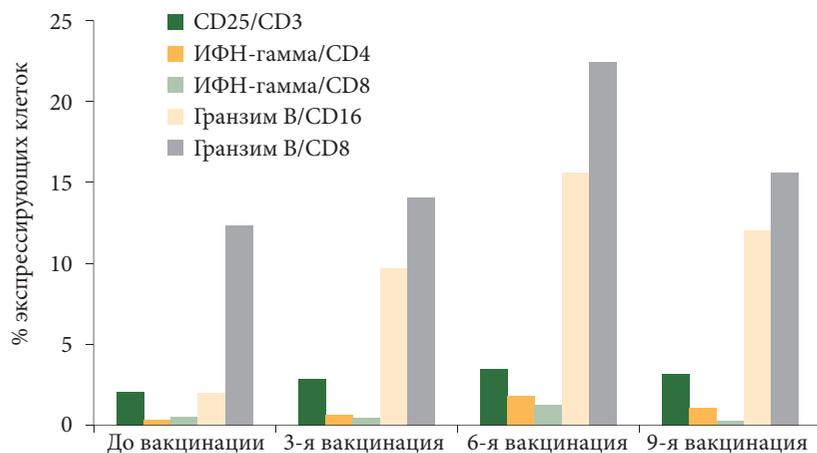


Рис. 1. Динамика иммунологических показателей пациентки М.



вакцин. Принцип их действия заключается в стимулировании клеточного и гуморального противоопухолевого иммунного ответа. Вакцина Аллоген получена из клеток меланомы человека линии mel P, трансфицированных геном tag-7. Безопасность вакцины Аллоген изучалась у больных диссеминированной меланомой в рамках клинического исследования, утвержденного Минздравсоцразвития (разрешение № 372 от 06.08.2008) [25].

### Клинические случаи

Рассмотрим два клинических случая вакцинотерапии пациентов с меланомой хориоидеи с множественными метастазами в печень. Вакцину вводили в дозовом диапазоне от 5 до 40 млн клеток внутривенно каждые две недели. Больные находились под наблюдением в течение трех месяцев после окончания введения вакцины. О безопасности вакцины судили по ранним (первые – третьи сутки) и отсроченным побочным реакциям по шкале токсичности (критерии СТС v 3.0). В частности, оценивали наличие местно-раздражающего действия, пирогенности, иммунотоксичности и других клинических проявлений токсичности (гематологических, биохимических, показателей сердечной деятельности и т.п.). Отдельно регистрировали ответ на лечение.

Пациентке М. было проведено 32 вакцинации. Динамика иммунологических показателей представлена на рис. 1. Как видим, экспрессия антигена активации CD25 колеблется в ограниченных пределах, соответствующих норме. Количество клеток, секретирующих интерферон гамма, нарастает медленно и незначительно. Отмечается увеличение клеток (CD16 и CD8), секретирующих гранзим В. На фоне вакцинации у данной пациентки зафиксирована стабилизация заболевания в течение пяти месяцев. Среди побочных эффектов имели место небольшая слабость на первый – третий день вакцинации и локальная зона гиперемии (d = 0,2–1,0 см).

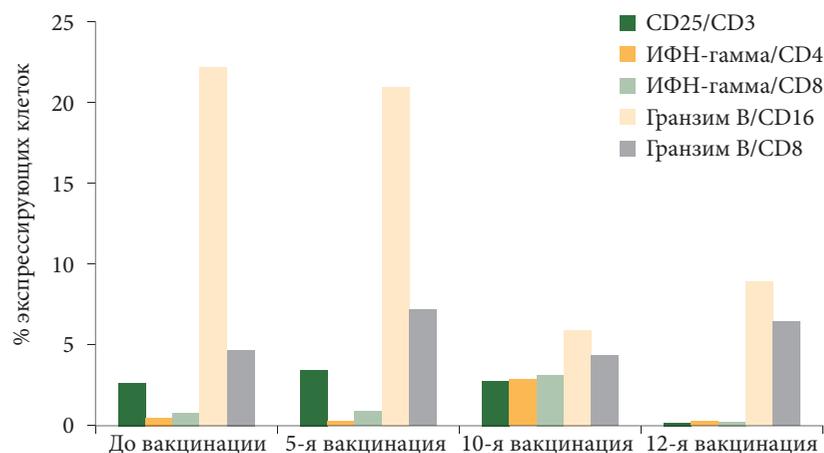


Рис. 2. Динамика иммунологических показателей пациентки Т.

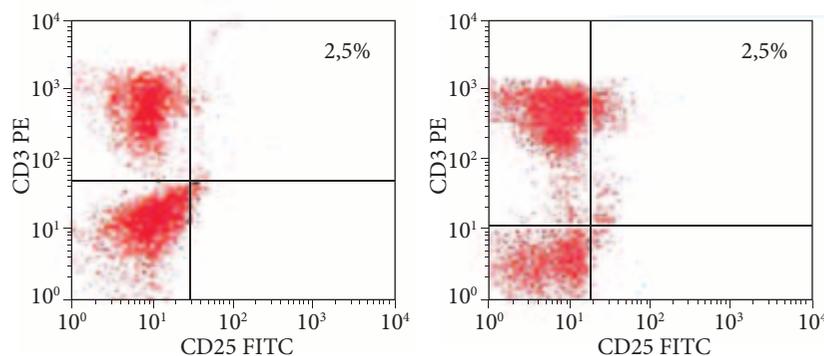


Рис. 3. Экспрессия CD3+CD25+ T-лимфоцитами в процессе применения вакцины Аллоген у пациентки Т. (А – количество клеток до вакцинации, Б – количество клеток на 12-й вакцинации)

Пациентке Т. выполнено 25 вакцинаций. Динамика экспрессии маркера активации CD25 представлена на рис. 2 и 3. Экспрессия маркера активации CD25+ (рецептор интерлейкина) к 12-й вакцинации увеличилась до 8,4%. Среди клеток, экспрессирующих гранзим В, число CD8+-клеток колеблется в пределах от 4,8 до 6,6%, а число CD16+-клеток снижается до 8,7. По данным контрольного исследования зафиксирована стабилизация процесса в течение шести месяцев. Каких-либо побочных эффектов не зарегистрировано.

Фактором, позволяющим судить о взаимосвязи иммунологических механизмов и механизма ингибирования опухолевого процесса под действием вакцины Аллоген, является положитель-

ная динамика активирующих молекул гранзима В на CD16-клетках, экспрессия CD25 и интерферона гамма на CD4-/CD8-клетках на фоне стабилизации у пациентов с прогрессирующим течением заболевания.

### Заключение

Обзор литературы и наши собственные клинические данные свидетельствуют об отсутствии клинической эффективности иммунотерапевтических подходов к терапии метастатической УМ. Тем не менее изучение фундаментальных механизмов и поиск предикторов противоопухолевого иммунного ответа при УМ необходимы для разработки новых, более эффективных методов иммунотерапии метастатической увеальной меланомы. ☺



### Литература

1. Singh A.D., Turell M.E., Topham A.K. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival // *Ophthalmology*. 2011. Vol. 118. № 9. P. 1881–1885.
2. Virgili G., Gatta G., Ciccolallo L. et al. Incidence of uveal melanoma in Europe // *Ophthalmology*. 2007. Vol. 114. № 12. P. 2309–2315.
3. Shields C.L., Kaliki S., Furuta M. et al. Clinical spectrum and prognosis of uveal melanoma based on age at presentation in 8,033 cases // *Retina*. 2012. Vol. 32. № 7. P. 1363–1372.
4. Kujala E., Mäkitie T., Kivelä T. Very long-term prognosis of patients with malignant uveal melanoma // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci*. 2003. Vol. 44. № 11. P. 4651–4659.
5. Rietschel P., Panageas K.S., Hanlon C. et al. Variates of survival in metastatic uveal melanoma // *J. Clin. Oncol*. 2005. Vol. 23. № 31. P. 8076–8080.
6. Pons F., Plana M., Caminal J.M. et al. Metastatic uveal melanoma: is there a role for conventional chemotherapy? A single center study based on 58 patients // *Melanoma Res*. 2011. Vol. 21. № 3. P. 217–222.
7. Mooy C.M., De Jong P.T. Prognostic parameters in uveal melanoma: a review // *Surv. Ophthalmol*. 1996. Vol. 41. № 3. P. 215–228.
8. Bol K.F., Mensink H.W., Aarntzen E.H. et al. Long overall survival after dendritic cell vaccination in metastatic uveal melanoma patients // *Am. J. Ophthalmol*. 2014. Vol. 158. № 5. P. 939–947.
9. Kujala E., Damato B., Coupland S.E. et al. Staging of ciliary body and choroidal melanomas based on anatomic extent // *J. Clin. Oncol*. 2013. Vol. 31. № 22. P. 2825–2831.
10. Sato T., Eschelmann D.J., Gonsalves C.F. et al. Immunoembolization of malignant liver tumors, including uveal melanoma, using granulocyte-macrophage colony-stimulating factor // *J. Clin. Oncol*. 2008. Vol. 26. № 33. P. 5436–5442.
11. Augsburger J.J., Corrêa Z.M., Shaikh A.H. Quality of evidence about effectiveness of treatments for metastatic uveal melanoma // *Trans. Am. Ophthalmol. Soc*. 2008. Vol. 106. P. 128–135.
12. Diener-West M., Reynolds S.M., Agugliaro D.J. et al. Development of metastatic disease after enrollment in the COMS trials for treatment of choroidal melanoma: Collaborative Ocular Melanoma Study Group Report No. 26 // *Arch. Ophthalmol*. 2005. Vol. 123. № 12. P. 1639–1643.
13. Eskelin S., Pyrhönen S., Hahka-Kemppinen M. et al. A prognostic model and staging for metastatic uveal melanoma // *Cancer*. 2003. Vol. 97. № 2. P. 465–475.
14. Gragoudas E.S., Egan K.M., Seddon J.M. et al. Survival of patients with metastases from uveal melanoma. // *Ophthalmology*. 1991. Vol. 98. № 3. P. 383–389.
15. Van Raamsdonk C.D., Bezrookove V., Green G. et al. Frequent somatic mutations of GNAQ in uveal melanoma and blue naevi // *Nature*. 2009. Vol. 457. № 7229. P. 599–602.
16. Van Raamsdonk C.D., Griewank K.G., Crosby M.B. et al. Mutations in GNA11 in uveal melanoma // *N. Engl. J. Med*. 2010.
17. Augsburger J.J., Corrêa Z.M., Trichopoulos N. Surveillance testing for metastasis from primary uveal melanoma and effect on patient survival // *Am. J. Ophthalmol*. 2011. Vol. 152. № 1. P. 5–9.
18. Kimple A.J., Bosch D.E., Giguère P.M., Siderovski D.P. Regulators of G-protein signaling and their Gα substrates: promises and challenges in their use as drug discovery targets // *Pharmacol. Rev*. 2011. Vol. 63. № 3. P. 728–749.
19. Carvajal R.D., Sosman J.A., Quevedo F. et al. Phase II study of selumetinib (sel) versus temozolomide (TMZ) in gnaq/Gna11 (Gq/11) mutant (mut) uveal melanoma (UM) // *J. Clin. Oncol*. 2013. Abstr. CRA9003.
20. Shoushtari A.N., Kudchadkar R.R., Panageas K. et al. A randomized phase 2 study of trametinib with or without GSK2141795 in patients with advanced uveal melanoma // *J. Clin. Oncol*. 2016. Abstr. 9511.
21. Moser J.C., Pulido J.S., Dronca R.S. et al. The Mayo Clinic experience with the use of kinase inhibitors, ipilimumab, bevacizumab, and local therapies in the treatment of metastatic uveal melanoma // *Melanoma Res*. 2015. Vol. 25. № 1. P. 59–63.
22. Zimmer L., Vaubel J., Mohr P. et al. Phase II DeCOG-study of ipilimumab in pretreated and treatment-naive patients with metastatic uveal melanoma // *PLoS One*. 2015. Vol. 10. № 3. P. e0118564.
23. Kottschade L.A., McWilliams R.R., Markovic S.N. et al. The use of pembrolizumab for the treatment of metastatic uveal melanoma // *Melanoma Res*. 2016. Vol. 26. № 3. P. 300–303.
24. Pembrolizumab in treating patients with advanced uveal melanoma // *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02359851*.
25. Михайлова И.Н. Стратегия создания цельноклеточных антимеланомных вакцин: автореф. дис. ... докт. мед. наук. М., 2012.

### Prospects for Immunotherapy of Metastatic Uveal Melanoma

V.V. Nazarova, K.V. Orlova, I.A. Utyashev, I.V. Samoylenko, G.Yu. Kharkevich, I.N. Mikhaylova, L.V. Demidov  
N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center

Contact person: Valeriya Vitalyevna Nazarova, jezerovel@gmail.com

*Uveal melanoma (UM) is a tumor of neuroectodermal origin that develops from melanocytes of uveal tract (choroid, ciliary body, iris). This disease is a rare variant of melanoma, accounting for about 3.5% of all reported cases of melanoma. UM differs from cutaneous melanoma and mucosal melanoma as the clinical course and on the genetical properties. New targets are actively searching for advanced UM. Immunotherapy is a promising approach for the treatment of metastatic UM.*

**Key words:** uveal melanoma, metastasis, immunotherapy