

Эффективность применения комбинированной иммунотерапии у пациентов с генерализованной увеальной меланомой: реальная клиническая практика

А.В. Султанбаев^{1,2,3,✉}, rkodrb@yandex.ru, И.А. Тузанкина^{4,5}, А.Ф. Насретдинов¹, Н.И. Султанбаева¹, К.В. Меньшиков^{1,2,3}, Ш.И. Мусин¹, В.М. Забелин⁶, Р.Т. Аюпов¹, В.Е. Аскарров¹, Р.Р. Рахимов¹, А.А. Измаилов¹, Д.А. Кудлай^{2,7,8}

¹ Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1

² Башкирский государственный медицинский университет; 450000, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3

³ Республиканский медико-генетический центр; 450076, Россия, Уфа, ул. Гафури, д. 74

⁴ Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук; 620049, Россия, Екатеринбург, ул. Первомайская, д. 106

⁵ Областная детская клиническая больница; 620085, Россия, Екатеринбург, ул. С. Дерябиной, д. 32

⁶ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

⁷ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

⁸ Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24

Резюме

Введение. Увеальная меланома относится к редким злокачественным новообразованиям, формирующимся из меланоцитов сосудистой оболочки глазного яблока. В структуре внутриглазных злокачественных новообразований она занимает лидирующую позицию.

Цель. Проанализировать данные реальной клинической практики по использованию ниволумаба в комбинации с ипилимумабом для лечения пациентов с метастатической увеальной меланомой.

Материалы и методы. Пятнадцать больных с метастатической увеальной меланомой получали терапию препаратами ниволумаб и ипилимумаб. Медиана возраста пациентов составила 53 года, минимальный возраст – 24 года, а максимальный – 71 год. В анализ включены 9 (60%) мужчин и 6 (40%) женщин. Оценка функционального состояния показала, что 4 (26,7%) пациента имели ECOG 0 баллов, 6 (40%) – ECOG 1 и 5 (33,3%) – ECOG 2.

Результаты. Медиана безрецидивной выживаемости после энуклеации глаза составила 61 мес. Объективный ответ на иммунотерапию достигнут у 33,3% пациентов, а частота контроля заболевания составила 86,6%. Однако 4 (26,6%) пациента прекратили терапию из-за гепатотоксичности. В ходе исследования отмечено, что медиана общей выживаемости от начала терапии ниволумабом в комбинации с ипилимумабом достигает 8 мес. Установлено, что функциональный статус пациентов и ответ на терапию являются важными предикторами выживаемости, где у пациентов с лучшими показателями продолжительность жизни значительно выше. Таким образом, пациенты с ECOG 0 показывают медиану общей выживаемости в 18 мес.

Выводы. Ингибиторы контрольных точек иммунного ответа остаются основным методом лечения пациентов с метастатической увеальной меланомой. Комбинированная иммунотерапия ниволумабом и ипилимумабом может рассматриваться как возможный вариант терапии данной категории пациентов в условиях ограниченных терапевтических возможностей.

Ключевые слова: иммунотерапия, увеальная меланома, ниволумаб, ипилимумаб, тебентафусп

Для цитирования: Султанбаев АВ, Тузанкина ИА, Насретдинов АФ, Султанбаева НИ, Меньшиков КВ, Мусин ШИ, Забелин ВМ, Аюпов РТ, Аскарров ВЕ, Рахимов РР, Измаилов АА, Кудлай ДА. Эффективность применения комбинированной иммунотерапии у пациентов с генерализованной увеальной меланомой: реальная клиническая практика. *Медицинский совет.* 2025;19(10):40–48. <https://doi.org/10.21518/ms2025-255>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy of combination immunotherapy in patients with generalized uveal melanoma: real clinical practice

Alexander V. Sultanbaev^{1,2,3,✉}, rkodrb@yandex.ru, Irina A. Tuzankina^{4,5}, Ainur F. Nasretdinov¹, Nadezda I. Sultanbaeva¹, Konstantin V. Menshikov^{1,2,3}, Shamil I. Musin¹, Vadim M. Zabelin⁶, Rustam T. Ayupov¹, Vadim E. Askarov¹, Radmir R. Rakhimov¹, Adel A. Izmailov¹, Dmitry A. Kudlay^{2,7,8},

¹ Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia

² Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia

³ Republican Medical and Genetic Center; 74, Gafuri St., Ufa, 450076, Russia

⁴ Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; 106, Pervomaiskaya St., Ekaterinburg, 620049, Russia

⁵ Regional Children's Clinical Hospital; 32, S. Deryabina St., Ekaterinburg, 620085, Russia

⁶ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

⁷ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

⁸ National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia

Abstract

Introduction. Uveal melanoma is a rare malignant neoplasm that develops from melanocytes of the choroid of the eyeball. It occupies a leading position in the structure of intraocular malignant neoplasms.

Aim. To analyze real-world clinical practice data on the use of nivolumab in combination with ipilimumab to treat patients with metastatic uveal melanoma.

Materials and methods. Fifteen patients with metastatic uveal melanoma received therapy with nivolumab and ipilimumab. The median age of patients was 53 years, the minimum age was 24 years, and the maximum was 71 years. The analysis included 9 (60%) men and 6 (40%) women. Evaluation of the functional status showed that 4 (26.7%) patients had ECOG 0 points, 6 (40%) – ECOG 1 and 5 (33.3%) – ECOG 2.

Results. The median relapse-free survival after enucleation of the eye was 61 months. Objective response to immunotherapy was achieved in 33.3% of patients, and the disease control rate was 86.6%. However, 4 (26.6%) patients discontinued therapy due to hepatotoxicity. The study noted that the median overall survival from the start of therapy with nivolumab in combination with ipilimumab reaches 8 months. It was found that the functional status of patients and the response to therapy are important predictors of survival, where patients with better indicators have a significantly higher life expectancy. Thus, patients with ECOG 0 show a median overall survival of 18 months.

Conclusion. Immune checkpoint inhibitors remain the mainstay of treatment for patients with metastatic uveal melanoma. Combined immunotherapy with nivolumab and ipilimumab can be considered as a possible treatment option for this category of patients in conditions of limited therapeutic options.

Keywords: immunotherapy, uveal melanoma, nivolumab, ipilimumab, tebentafusp

For citation: Sultanbaev AV, Tuzankina IA, Nasretudinov AF, Sultanbaeva NI, Menshikov KV, Musin ShI, Zabelin VM, Ayupov RT, Askarov VE, Rakhimov RR, Izmailov AA, Kudlay DA., Efficacy of combination immunotherapy in patients with generalized uveal melanoma: real clinical practice. *Meditsinskiy Sovet.* 2025;19(10):40–48. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/ms2025-255>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Уvealная меланома (УМ) относится к редким подтипам меланомы, формирующейся из меланоцитов сосудистой оболочки глазного яблока. В структуре внутриглазных злокачественных новообразований она занимает лидирующую позицию, и на нее приходится 95–97% всех глазных меланом. УМ характеризуется агрессивным течением и неблагоприятным прогнозом [1].

Локализация и распространенность УМ определяется на основании клинических данных, инструментальных методов и морфологического исследования [2]. Выбор тактики лечения и исход заболевания определяются локализацией и распространенностью процесса.

Одним из предикторов, влияющих на выживаемость, является локализация первичной опухоли: в радужной оболочке она обнаруживается на ранней стадии и чаще всего имеет более благоприятные исходы, в то время как повреждения цилиарного тела отличаются агрессивным течением и ранним метастазированием [3]. Известно, что выявление злокачественных новообразований на начальных стадиях заболевания позволяет использовать радикальные методы лечения. Так, на ранних стадиях УМ успешно применяются локальные методы: энуклеация, брахитерапия, протонно-лучевая терапия [4]. Однако почти в половине случаев наблюдается генерализация процесса, а метастазы чаще всего определяются в печени, легких и коже [5, 6]. При этом варианты эффективной

лекарственной терапии для генерализованной УМ практически отсутствуют [7, 8].

В настоящее время в лечении метастатической УМ активно применяются такие препараты, как пембролизумаб и ниволумаб [9, 10]. S.Y. Tatar et al. в многоцентровом ретроспективном исследовании продемонстрировали, что терапия метастатической УМ ниволумабом позволяет добиться частоты объективного ответа (ЧОО) в 18%, медианы выживаемости без прогрессирования (ВБП) – 5,8 мес. (95% ДИ: 0,03–11,57 мес.), а медианы общей выживаемости (ОВ) – 10,5 мес. (95% ДИ: 3,87–14,14 мес.) [11]. Также отмечено влияние соматического статуса пациентов на прогноз заболевания. S.Y. Tatar et al. выделили группу пациентов с ECOG 0 баллов, у которых, по сравнению с пациентами с худшим функциональным статусом, наблюдаются более высокие ВБП и ОВ [11].

Ограниченная эффективность иммунотерапии при УМ можно объяснить меньшей мутационной нагрузкой (ТМБ) и меньшей экспрессией PD-L1 [12, 13]. Если для меланомы кожи медиана ТМБ составляет 9,4 (6–14,6) мутаций/Мб (мегабайт), то для увеальной меланомы ТМБ – 2,8 (1,6–4) мутаций/Мб [13], что отражает низкую вероятность формирования специфического противоопухолевого иммунитета даже при применении ингибиторов контрольных точек иммунного ответа (ИКТ).

Поиск более эффективных опций терапии УВ привел к разработке иммуномодулирующих препаратов с отличным от ИКТ механизмом [14, 15]. Тебентафусп относится

к иммуноонкологическим препаратам с двойной специфичностью, который состоит из Т-клеточного рецептора, соединенного с анти-CD3 иммуноэффекторным доменом. Т-клеточный рецептор данного моноклонального антитела специфичен к меланома-ассоциированному антигену (гликопротеину-100). Данные исследования демонстрируют, что тебентафусп воздействует на специфический комплекс HLA-A*02:01/grp100, активируя как эффекторные Т-клетки CD4+/CD8+, так и Т-клетки памяти, которые в последующем вызывают гибель опухолевых клеток [16].

К сожалению, и этот вариант терапии имеет ограничения, т. к. в 10–30% случаев гликопротеин-100 (grp100) не экспрессируется, что приводит к неудаче в лечении заболевания [8, 17–19]. Для группы пациентов с отсутствием вероятности формирования комплементарного взаимодействия тебентафуспа с grp100 остается надежда на эффект от ИКТ. Применение ИКТ дает преимущество в улучшении вероятности формирования специфического противоопухолевого иммунитета [20, 21].

Проведенные исследования демонстрируют, что монотерапия пембролизумабом, ипилимумабом или дакарбазином уступает по эффективности препарату тебентафусп, показавшему в клинических испытаниях медиану ОВ 21,6 мес. [22, 23]. Действительно, в контрольной группе пациентов медиана ОВ была значительно ниже и составила 16,9 мес. [22]. У пациентов, получающих терапию препаратом тебентафусп, преимущество в ВБП было незначительное и составило 0,5 мес. с медианой 3,4 мес., в контрольной группе медиана ВБП – 2,9 мес. [22].

Однако тебентафусп остается малодоступной опцией в России, поэтому оптимальным подходом к лечению УМ до настоящего времени является комбинация анти-PD- и анти-CTLA-4-агентов [24–26]. У пациентов с метастатической УМ исследование II фазы препаратов ниволумаб и ипилимумаб показало удовлетворительные результаты по выживаемости: медиана ВБП – 5,5 мес. (95% ДИ: от 3,4 до 9,5 мес.); медиана ОВ – 19,1 мес. (95% ДИ: 9,6 мес. до NR) [25].

Изучение эффективности и безопасности комбинированной иммунотерапии УМ в рамках рутинной клинической практики весьма актуально ввиду более сложной популяции больных как по соматическому статусу, так и по локализации метастазов. Именно это и послужило основанием для проведения данного анализа.

Цель исследования – проанализировать данные реальной клинической практики по использованию ниволумаба в комбинации с ипилимумабом для лечения пациентов с метастатической увеальной меланомой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проведен анализ результатов лечения 15 пациентов с метастатической УМ. Пациенты получали комбинированную иммунотерапию препаратами ниволумаб и ипилимумаб. Ниволумаб назначали в дозе 1 мг/кг, а ипилимумаб – в дозе 3 мг/кг в течение четырех циклов с последующей поддерживающей терапией ниволумабом в дозе 240 мг. Медиана возраста пациентов составила 53 года, минимальный возраст – 24 года,

а максимальный – 71 год. Исследуемую группу составили 9 (60%) мужчин и 6 (40%) женщин.

У 13 (86,6%) пациентов диагноз установлен на начальной стадии, у двух пациентов диагностирована впервые выявленная генерализованная УМ.

В первой линии комбинацию ниволумаба с ипилимумабом получали 12 пациентов. Одной пациентке после терапии препаратом тебентафусп (киммтрак) в течение 17 мес. во второй линии назначена иммунотерапия; лечение прекращено в связи с гепатотоксичностью 3-й степени. Другой пациентке после прогрессии через 5 мес. терапии пембролизумабом назначен ниволумаб в комбинации с ипилимумабом. Еще одной пациентке после прогрессии УМ на фоне 7 мес. терапии пембролизумабом также назначена двойная иммунотерапия.

Перед началом лечения пациенты проходили весь перечень обследований, которые позволили оценить распространенность опухоли. В результате у 13 (86,6%) пациентов выявлены метастазы в печени, у 11 (73,3%) – диагностированы метастазы в лимфоузлах, у 7 (46,7%) – определены метастазы в костях, метастазы в легких обнаружены у 7 (46,7%) пациентов.

На момент проведения анализа (1 мая 2025 г.) один (6,6%) пациент оставался жив, у 14 (93,4%) – зарегистрирован летальный исход. При оценке функционального состояния по шкале, разработанной Восточной кооперативной группой исследования рака, определен ECOG 0 баллов – у 4 (26,7%) пациентов; ECOG 1 – у 6 (40%); ECOG 2 – у 5 (33,3%) пациентов.

Статистический анализ полученных результатов проводился с помощью программы StatTech v. 4.8.2 (разработчик – ООО «Статтех», Россия).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Тринадцать пациентам после определения УМ выполнена энуклеация глаза; при генерализации процесса назначена системная терапия. Кривая Каплана – Мейера безрецидивной выживаемости у пациентов с УМ представлена на *рис. 1*.

Медиана БРВ составила 61,0 мес. от начала наблюдения (95% ДИ: 28,0–170,0 мес.). Самый ранний рецидив после энуклеации глаза зарегистрирован на 10-м мес., а самый поздний – на 175-м мес.

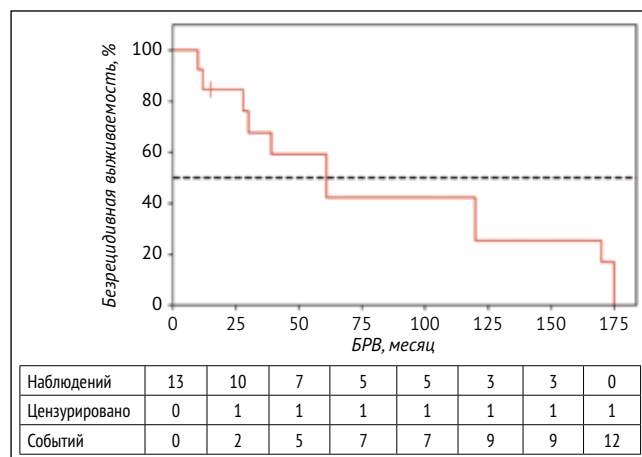
По поводу генерализованной УМ пациентам назначалась системная терапия. В ходе лечения частота объективного ответа достигнута у 5 (33,3%) пациентов. Частота контроля над заболеванием составила 86,6%: частичный ответ – 5 (33,3%); стабилизация заболевания – 8 (53,3%). У 2 (13,4%) пациентов зарегистрирована прогрессия заболевания.

Нежелательные явления 1–2-й степени выявлены у всех (100%) пациентов: гепатотоксичность – 6 (40,0%) пациентов; гипотиреоз – 4 (26,7%) пациента; слабость – 10 (66,6%) пациентов. У 1 (6,6%) пациента на фоне терапии впервые зарегистрирована гипертоническая болезнь.

У 4 (26,6%) пациентов лечение прекращено из-за гепатотоксичности 3–4-й степени, 10 пациентов завершили лечение после регистрации прогрессии заболевания.

● **Рисунок 1.** Безрецидивная выживаемость у пациентов с увеальной меланомой

● **Figure 1.** Relapse-free survival in patients with uveal melanoma



После развития токсичности дальнейшее противоопухолевое лечение пациенты не получали. Один пациент на момент анализа продолжает терапию ниволумабом и ипилимумабом.

Кривая Каплана – Мейера выживаемости без прогрессирования представлена на рис. 2.

Анализ показал, что медиана выживаемости без прогрессирования составила 6,0 мес. (95% ДИ: 5,0–13,0 мес.).

Отмечено, что у пациентов, получающих терапию во второй линии, показатель ВБП значительно хуже (рис. 3).

Медиана ВБП при назначении комбинированной иммунотерапии в 1-й линии составила 12,0 мес. (95% ДИ: 5,0–13,0 мес.), а во 2-й линии – 5,0 мес. (95% ДИ: 5,0–7,0 мес.).

После прогрессии заболевания на терапии ниволумабом в комбинации с ипилимумабом 7 (46,5%) пациентов получили 2-ю линию терапии: 5 пациентов переведены на темозоломид; 2 пациента – на дакарбазин. В 3-й линии после прогрессии на темозоломиде лечение продолжили 4 (26,6%) пациента: 3 пациентам назначена терапия паклитакселом в комбинации с карбоплатином, 1 пациенту – дакарбазин.

Был проведен анализ общей выживаемости в общей популяции больных (рис. 4).

Медиана общей выживаемости составила 8,0 мес. (95% ДИ: 6,0–15,0 мес.).

У 4 (26,6%) пациентов, прекративших лечение из-за токсичности, наблюдалось более раннее прогрессирование, кривая Каплана – Мейера по общей выживаемости представлена на рис. 5.

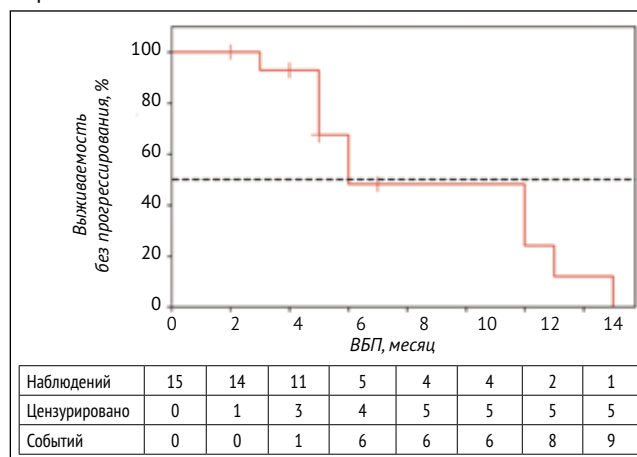
Анализ показал, что медиана общей выживаемости в группе пациентов, прекративших лечение из-за токсичности, составила 4,0 мес. (95% ДИ: 2,0–7,0 мес.).

Во время многофакторного анализа отмечено, что еще одним из показателей, влияющих на общую выживаемость, является объективный ответ на проводимую терапию (рис. 6).

Отмечено, что медиана ОВ при стабилизации заболевания составила 8,0 мес. (95% ДИ: 6,0–9,0 мес.), в группе пациентов с частичным ответом – 17,0 мес. (95% ДИ:

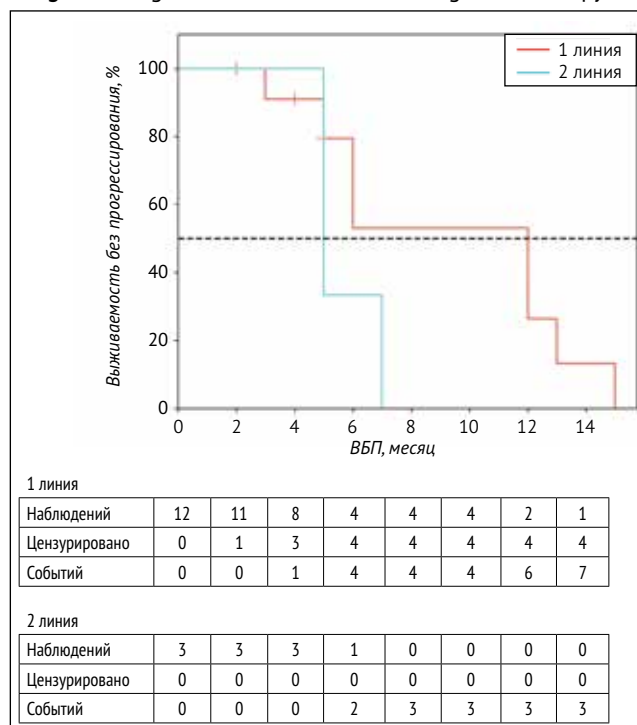
● **Рисунок 2.** Выживаемость без прогрессирования в общей группе пациентов

● **Figure 2.** Progression-free survival in the overall group of patients



● **Рисунок 3.** Выживаемость без прогрессирования в зависимости от линии терапии

● **Figure 3.** Progression-free survival according to the therapy line



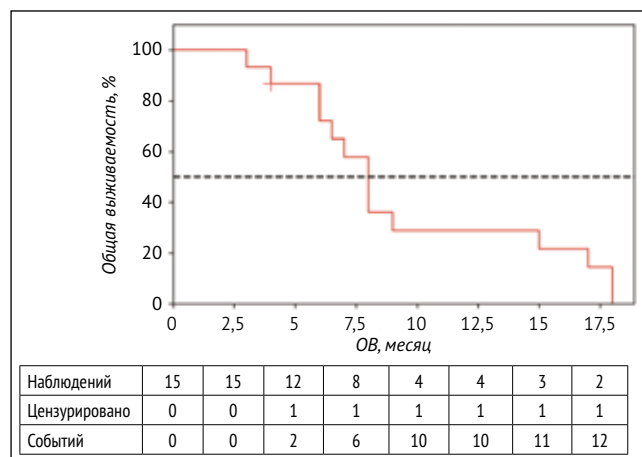
8,0–18,0 мес.), в группе с прогрессией заболевания – 3,0 мес. (95% ДИ: 3,0–4,0 мес.).

Достоверно значимое влияние на общую выживаемость оказал функциональный статус пациентов. Анализ показал, что медиана ОВ в группе пациентов с ECOG 0 баллов составила 18,00 мес. (95% ДИ: 15,00–18,00 мес.), в группе с ECOG 1 балл – 8,00 мес. (95% ДИ: 6,50–17,00 мес.), в группе с ECOG 2 балла – 6,00 мес. (95% ДИ: 3,00–8,00 мес.). Кривая общей выживаемости, в зависимости от ECOG, представлена на рис. 7.

Известно, что на общую выживаемость пациентов с момента морфологической верификации диагноза

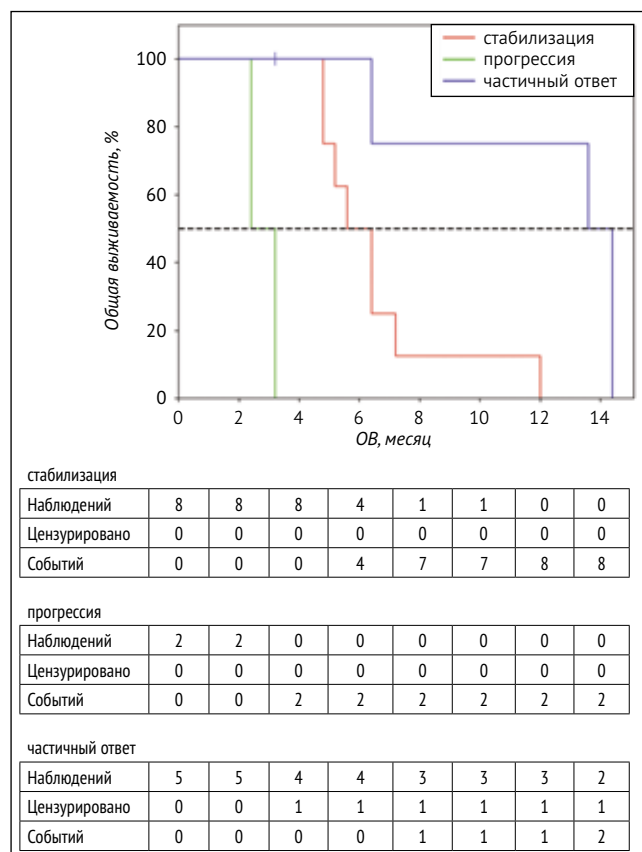
● **Рисунок 4.** Общая выживаемость в общей популяции пациентов с увеальной меланомой

● **Figure 4.** Overall survival in the overall population of patients with uveal melanoma



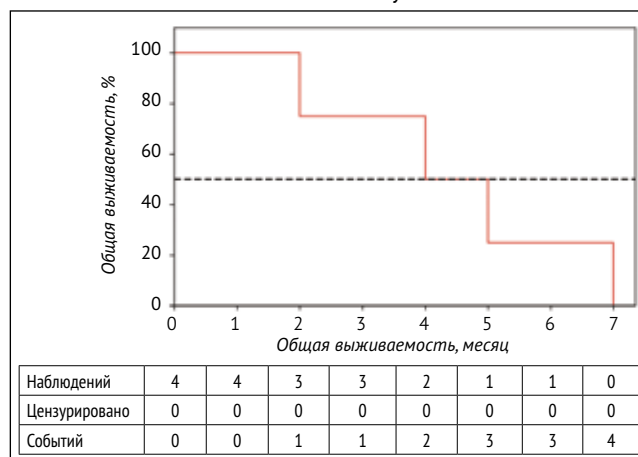
● **Рисунок 6.** Общая выживаемость в зависимости от ответа на терапию

● **Figure 6.** Analysis of overall survival according to hepatocellular carcinoma characteristics



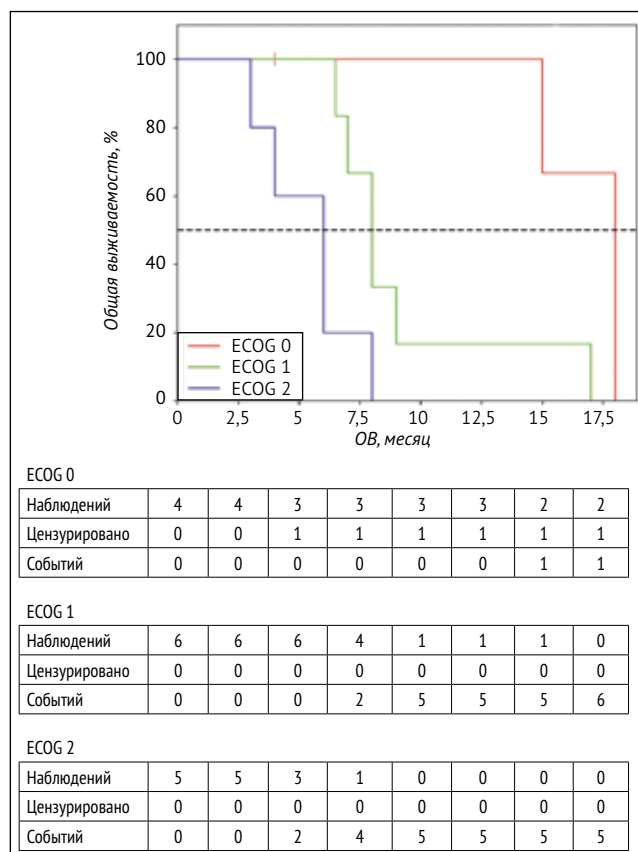
● **Рисунок 5.** Общая выживаемость в группе пациентов, прекративших лечение из-за токсичности препаратов

● **Figure 5.** Overall survival in the group of patients who discontinued treatment due to toxicity



● **Рисунок 7.** Общая выживаемость в зависимости от общесоматического статуса, определяемого по критериям ECOG

● **Figure 7.** Overall survival according to the general somatic status based on ECOG criteria



влияет распространенность УМ. Кривая Каплана – Мейера по общей выживаемости у пациентов с момента постановки диагноза и энуклеации глаза представлена на рис. 8.

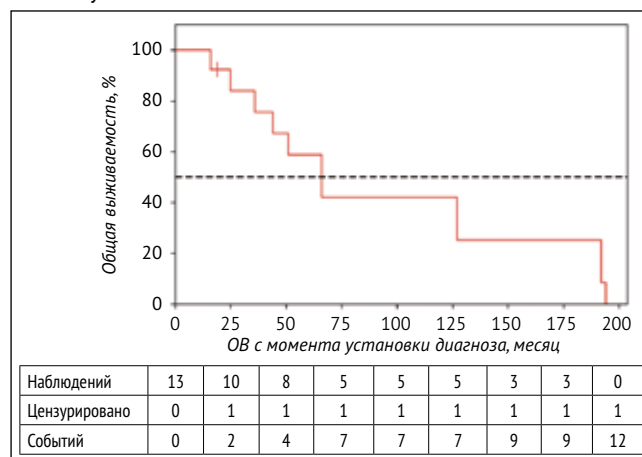
Медиана общей выживаемости после энуклеации глаза – 66,0 мес. (95% ДИ: 25,00– 192,00 мес.). При этом смерть пациентов регистрировалась во временном интервале от 16 мес. до 194 мес. после установки диагноза.

ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты настоящего исследования подтверждают, что использование комбинированной иммунотерапии ингибиторами контрольных точек (ниволумаб + ипилиумаб) у пациентов с увеальной меланомой сопровождается умеренной эффективностью и высоким уровнем токсичности. Медиана безрецидивной выживаемости

● **Рисунок 8.** Общая выживаемость пациентов после энуклеации глаза

● **Figure 8.** Overall survival of patients after enucleation of the eye



составила 61 мес., что отражает относительно благоприятное течение заболевания после первичного хирургического лечения УМ. Однако на фоне метастатического процесса медиана ВБП составила только 6 мес., а медиана общей выживаемости – 8 мес., что подчеркивает агрессивное течение заболевания после генерализации процесса. При увеальной меланоме, в сравнении с меланомой кожи, при применении иммунотерапии результаты значительно хуже, что можно объяснить низкой мутационной нагрузкой [27]. Однако в проведенных ранее исследованиях результаты отличаются друг от друга. Так, в исследовании M.S. Pelster et al. медиана ВБП составила 5,5 мес., что согласуется с нашими данными ВБП в 6 мес., однако выживаемость без прогрессирования оставалась на уровне 19,1 мес., тогда как в нашем исследовании медиана опустилась крайне низко – на уровень 8 мес. В исследовании H. Salaün et al. медиана ВБП достигала 12,6 мес., а медиана ОВ на 37-й (9,25 мес.) нед. – 81%. Можно сказать, что здесь прослеживается влияние определенных факторов на исходы лечения. Так, пациенты, получавшие терапию в первой линии, в нашем исследовании имели преимущество в ВБП 12 мес., медиана ОВ для пациентов с ECOG 0 достигла 18 мес., практически сравнившись с результатами, представленными выше [10, 25]. Зависимость уровня ответа на выживаемость вполне очевидна, и заключается она в ухудшении показателей ОВ при низком уровне противоопухолевого ответа, то есть при отсутствии регресса опухолевых масс на фоне терапии. В нашем исследовании пациенты, у которых наблюдался частичный ответ, имели медиану ОВ в 17 мес., в то время как при прогрессировании заболевания медиана ОВ не превышала 3 мес. У большинства пациентов в нашем исследовании были диагностированы метастазы в печени (13/15), что, скорее всего, повлияло на исходы терапии как фактор неблагоприятного прогноза.

Мы наблюдали нежелательные явления 3–4-й степени, приведшие к завершению терапии в 26,6% случаев. В работе M.S. Pelster et al. 29% пациентов выбыли по

причине НЯ 3–4-й степени; в других исследованиях частота серьезных нежелательных явлений варьировалась от 14,9 до 57,7% [10, 25].

Развитие тяжелой токсичности (гепатотоксичности 3–4-й степени) у 26,6% пациентов и высокая частота прекращения лечения из-за нежелательных явлений свидетельствуют о том, что при проведении комбинированной терапии специфический иммунитет формируется не только к увеальной меланоме, но и к собственным тканям, вызывая аутоиммунный процесс. Полученные данные также демонстрируют у пациентов, прекративших лечение досрочно, медиану общей выживаемости в 4 мес. Эти факты подчеркивают важность не только контроля над опухолевым процессом, но и эффективного управления токсичностью терапии. Лучшие результаты по ВБП и ОВ у пациентов с функциональным статусом по ECOG 0 баллов подтверждают данные, опубликованные ранее [11].

В нашем исследовании у одного из пациентов при применении в 1-й линии тебентафуса выживаемость без прогрессирования в течении 17 мес. была обусловлена взаимодействием препарата с устойчивым антигеном меланомы. Тебентафусп в нашем анализе и в клиническом исследовании [23] хоть и показал хороший результат по общей выживаемости, но ВБП в 3,1 мес. [22] не производит должного впечатления и показывает, что на назначенную терапию быстро формируется резистентность, а на общую выживаемость повлияли последующие линии терапии после прогрессирования.

В настоящее время не установлено четких механизмов резистентности. Принято считать, что часть опухолей являются «холодными», что обусловлено наличием иммуносупрессивного микроокружения, анатомических барьеров или молекулярных особенностей опухоли [8]. Применение тебентафуса и других блокаторов gp100 является возможным вариантом преодоления этой резистентности [9]. Опираясь на новые данные, можно говорить о том, что оценка иммунодефицита по уровню TREC (Т-рецепторное эксцизионное кольцо) и KREC (каппа-делеционное рекомбинационное эксцизионное кольцо) в качестве прогностического фактора исхода болезни также является перспективным направлением [20, 21, 27].

Медиана общей выживаемости после энуклеации глаза составила 66 мес., что подтверждает необходимость ранней диагностики и агрессивного локального лечения увеальной меланомы с целью улучшения долгосрочных онкологических результатов.

Таким образом, несмотря на определенные успехи комбинированной иммунотерапии, увеальная меланома остается заболеванием с крайне неблагоприятным прогнозом на стадии метастазирования, требующим дальнейших исследований новых терапевтических стратегий.

ВЫВОДЫ

Оптимальным вариантом противоопухолевой терапии увеальной меланомы, несмотря на относительно скромные результаты клинических исследований, остается терапия комбинацией «ниволумаб + ипилиумаб».

При этом наилучших результатов можно добиться при применении комбинации в первой линии у пациентов с ECOG 0–1, не имеющих метастазов в печени. Новый препарат тебентафусп несколько улучшил статистические показатели выживаемости пациентов, однако этот вариант лечения недоступен в России. Именно поэтому в качестве первой линии рекомендуется комбинация

ингибиторов PD-L1 и CTLA4, которая не только обладает противоопухолевой активностью по отношению к уveal меланоме, но также и ожидаемым спектром токсических явлений.



Поступила / Received 04.05.2025
Поступила после рецензирования / Revised 09.06.2025
Принята в печать / Accepted 19.06.2025

Список литературы / References

- Wespiser M, Neidhardt E, Negrier S. Uveal melanoma: In the era of new treatments. *Cancer Treat Rev*. 2023;119:102599. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2023.102599>.
- Rušňák Š, Hecová L, Kasl Z, Sobotová M, Hauer L. Uveal Melanoma Biopsy. *A Review. Cesk Slov Oftalmol*. 2020;76(6):247–252. <https://doi.org/10.31348/2020/9>.
- Bai H, Bosch JJ, Heindl LM. Current management of uveal melanoma: A review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2023;51(5):484–494. <https://doi.org/10.1111/ceo.14214>.
- Jager MJ, Shields CL, Cebulla CM, Abdel-Rahman MH, Grossniklaus HE, Stern MH et al. Uveal melanoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):24. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0158-0>.
- Cunha Rola A, Taktak A, Eleuteri A, Kalirai H, Heimann H, Hussain R et al. Multicenter External Validation of the Liverpool Uveal Melanoma Prognosticator Online: An OOG Collaborative Study. *Cancers*. 2020;12(2):477. <https://doi.org/10.3390/cancers12020477>.
- Robinson H, Eleuteri A, Sacco JJ, Hussain R, Heimann H, Taktak AFG et al. Sensitivity and Specificity of Different Prognostic Systems in Guiding Surveillance for Metastases in Uveal Melanoma. *Cancers*. 2023;15(9):2610. <https://doi.org/10.3390/cancers15092610>.
- Yamada K, Takeuchi M, Fukumoto T, Suzuki M, Kato A, Mizuki Y et al. Immune checkpoint inhibitors for metastatic uveal melanoma: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2024;14(1):7887. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-55675-5>.
- Wang J, Li Z, Yin H. The Future of Checkpoint Inhibitors in Uveal Melanoma: A Narrative Review. *Ophthalmol Ther*. 2024;13(5):1103–1123. <https://doi.org/10.1007/s40123-024-00913-2>.
- Piulats JM, Watkins C, Costa-Garcia M, Del Carpio L, Piperno-Neumann S, Rutkowski P et al. Overall survival from tebentafusp versus nivolumab plus ipilimumab in first-line metastatic uveal melanoma: a propensity score-weighted analysis. *Ann Oncol*. 2024;35(3):317–326. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.11.013>.
- Salaün H, de Koning L, Saint-Ghislain M, Serois V, Ramtohl T, Garcia A et al. Nivolumab plus ipilimumab in metastatic uveal melanoma: a real-life, retrospective cohort of 47 patients. *Oncoimmunology*. 2022;11(1):2116845. <https://doi.org/10.1080/2162402X.2022.2116845>.
- Tacar SY, Selcukbiricik F, Yilmaz M, Erturk K, Murat Sarici A, Gulturk I et al. Nivolumab for metastatic uveal melanoma: a multicenter, retrospective study. *Melanoma Res*. 2021;31(5):449–455. <https://doi.org/10.1097/CMR.0000000000000744>.
- Szeligo BM, Ivey AD, Boone BA. Poor Response to Checkpoint Immunotherapy in Uveal Melanoma Highlights the Persistent Need for Innovative Regional Therapy Approaches to Manage Liver Metastases. *Cancers*. 2021;13(14):3426. <https://doi.org/10.3390/cancers13143426>.
- Hilke FJ, Sinnberg T, Gschwind A, Niessner H, Demidov G, Amaral T et al. Distinct Mutation Patterns Reveal Melanoma Subtypes and Influence Immunotherapy Response in Advanced Melanoma Patients. *Cancers*. 2020;12(9):2359. <https://doi.org/10.3390/cancers12092359>.
- Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P, Baurain JF, Butler MO, Schlaak M et al. Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. *N Engl J Med*. 2021;385(13):1196–1206. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2103485>.
- Chen LN, Carvajal RD. Tebentafusp for the treatment of HLA-A*02:01-positive adult patients with unresectable or metastatic uveal melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2022;22(10):1017–1027. <https://doi.org/10.1080/14737140.2022.2124971>.
- Wang Z, Xie Y, Wang JQ, Cheng Y, Fleishman J, Chen ZS, Chen Y. Tebentafusp: a novel drug for the treatment of metastatic uveal melanoma. *Drugs Today*. 2023;59(3):179–193. <https://doi.org/10.1358/dot.2023.59.3.3542417>.
- Mann JE, Hasson N, Su DG, Adeniran AJ, Smalley KSM, Djureinovic D et al. GP100 expression is variable in intensity in melanoma. *Cancer Immunol Immunother*. 2024;73(10):191. <https://doi.org/10.1007/s00262-024-03776-5>.
- Dillman RO. An update on the relevance of vaccine research for the treatment of metastatic melanoma. *Melanoma Manag*. 2017;4(4):203–215. <https://doi.org/10.2217/mmt-2017-0021>.
- Martinez-Perez D, Viñal D, Solares I, Espinosa E, Felio J. Gp-100 as a Novel Therapeutic Target in Uveal Melanoma. *Cancers*. 2021;13(23):5968. <https://doi.org/10.3390/cancers13235968>.
- Султанбаев АВ, Тузанкина ИА, Мусин ШИ, Колядина ИВ, Меньшиков КВ, Султанбаев МВ и др. Специфический противоопухолевый иммунитет и механизмы ускользания опухоли от иммунологического надзора. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2024;13(6):70–77. <https://doi.org/10.17116/onkolog20241306170>.
- Sultanbaev AV, Tuzankina IA, Musin ShI, Kolyadina IV, Menshikov KV, Sultanbaev MV et al. Specific antitumor immunity and mechanisms of tumour escape from immunological surveillance. *PA. Herzen Journal of Oncology*. 2024;13(6):70–77. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/onkolog20241306170>.
- Султанбаев АВ, Тузанкина ИА, Насретдинов АФ, Султанбаева НИ, Мусин ШИ, Меньшиков КВ и др. Механизмы формирования специфического противоопухолевого иммунитета и резистентности к ингибиторам контрольных точек иммунного ответа. *Вопросы онкологии*. 2024;70(3):433–439. <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2024-70-3-433-439>.
- Sultanbaev AV, Tuzankina IA, Nasretidinov AF, Sultanbaeva NI, Musin ShI, Menshikov KV et al. Mechanisms of formation of specific antitumor immunity and resistance to immune checkpoint inhibitors. *Voprosy Onkologii*. 2024;70(3):433–439. (In Russ.) <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2024-70-3-433-439>.
- Hassel JC, Piperno-Neumann S, Rutkowski P, Baurain JF, Schlaak M, Butler MO et al. Three-Year Overall Survival with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. *N Engl J Med*. 2023;389(24):2256–2266. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2304753>.
- Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P, Baurain JF, Butler MO, Schlaak M et al. Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. *N Engl J Med*. 2021;385(13):1196–1206. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2103485>.
- Piulats JM, Espinosa E, de la Cruz Merino L, Varela M, Alonso Carrión L, Martín-Algarra S et al. Nivolumab Plus Ipilimumab for Treatment-Naïve Metastatic Uveal Melanoma: An Open-Label, Multicenter, Phase II Trial by the Spanish Multidisciplinary Melanoma Group (GEM-1402). *J Clin Oncol*. 2021;39(6):586–598. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00550>.
- Pelster MS, Gruschkus SK, Bassett R, Gombos DS, Shephard M, Posada L et al. Nivolumab and Ipilimumab in Metastatic Uveal Melanoma: Results From a Single-Arm Phase II Study. *J Clin Oncol*. 2021;39(6):599–607. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00605>.
- Minor DR, Kim KB, Tong RT, Wu MC, Kashani-Sabet M, Orloff M et al. A Pilot Study of Hepatic Irradiation with Yttrium-90 Microspheres Followed by Immunotherapy with Ipilimumab and Nivolumab for Metastatic Uveal Melanoma. *Cancer Biother Radiopharm*. 2022;37(1):11–16. <https://doi.org/10.1089/cbr.2021.0366>.
- Султанбаев АВ. Применение ингибиторов контрольных точек иммунитета в лечении меланомы: достижения и препятствия. *Креативная хирургия и онкология*. 2025;15(1):57–65. <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2025-15-1-57-65>.
- Sultanbaev AV. Immune Checkpoint Inhibitors in Melanoma Treatment: Advances and Obstacles. *Creative Surgery and Oncology*. 2025;15(1):57–65. (In Russ.) <https://doi.org/10.24060/2076-3093-2025-15-1-57-65>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – А.В. Султанбаев

Концепция и дизайн исследования – А.В. Султанбаев, И.А. Тузанкина, Д.А. Кудлай

Написание текста – А.В. Султанбаев, А.Ф. Насретдинов, Н.И. Султанбаева

Сбор и обработка материала – А.В. Султанбаев

Обзор литературы – А.В. Султанбаев

Анализ материала – А.В. Султанбаев, И.А. Тузанкина

Статистическая обработка – А.В. Султанбаев

Редактирование – А.В. Султанбаев, А.Ф. Насретдинов, Ш.И. Мусин, Н.И. Султанбаева, К.В. Меньшиков, Р.Р. Рахимов, Р.Т. Аюпов, А.А. Измайллов, В.М. Забелин, В.Е. Аскаров, И.А. Тузанкина, Д.А. Кудлай

Утверждение окончательного варианта статьи – А.В. Султанбаев, А.Ф. Насретдинов, Ш.И. Мусин, Н.И. Султанбаева, К.В. Меньшиков, А.А. Измайллов, Р.Т. Аюпов, В.М. Забелин, В.Е. Аскаров, И.А. Тузанкина, Д.А. Кудлай

Contribution of authors:

Concept of the article – Alexander V. Sultanbaev

Study concept and design – Alexander V. Sultanbaev, Irina A. Tuzankina, Dmitry A. Kudlay

Text development – Alexander V. Sultanbaev, Ainur F. Nasretidinov, Nadezda I. Sultanbaeva

Collection and processing of material – Alexander V. Sultanbaev

Literature review – Alexander V. Sultanbaev

Material analysis – Alexander V. Sultanbaev, Irina A. Tuzankina

Statistical processing – Alexander V. Sultanbaev

Editing – Alexander V. Sultanbaev, Ainur F. Nasretidinov, Shamil I. Musin, Nadezda I. Sultanbaeva, Konstantin V. Menshikov, Radmir R. Rakhimov, Rustem T. Ayupov, Adel A. Izmailov, Vadim M. Zabelin, Vadim E. Askarov, Irina A. Tuzankina, Dmitry A. Kudlay

Approval of the final version of the article – Alexander V. Sultanbaev, Ainur F. Nasretidinov, Shamil I. Musin, Nadezda I. Sultanbaeva, Konstantin V. Menshikov, Adel A. Izmailov, Rustem T. Ayupov, Vadim M. Zabelin, Vadim E. Askarov, Irina A. Tuzankina, Dmitry A. Kudlay

Информация об авторах:

Султанбаев Александр Валерьевич, к.м.н., доцент кафедры педагогики и психологии, Башкирский государственный медицинский университет; 450000, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; заведующий отделом противоопухолевой лекарственной терапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; врач-онколог, Республиканский медико-генетический центр; 450076, Россия, Уфа, ул. Гафури, д. 74; <https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>; rkodrb@yandex.ru

Тузанкина Ирина Александровна, д.м.н., профессор, заслуженный деятель науки РФ, главный научный сотрудник лаборатории иммунологии воспаления, Институт иммунологии и физиологии Уральского отделения Российской академии наук; 620049, Россия, Екатеринбург, ул. Первомайская, д. 106; главный детский иммунолог Министерства здравоохранения Свердловской области; врач аллерголог-иммунолог, Областная детская клиническая больница; 620085, Россия, Екатеринбург, ул. С. Дерябиной, д. 32; <https://orcid.org/0000-0001-7496-0950>

Насретдинов Айнуф Фанутович, врач-онколог, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии №2, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0001-8340-7962>; rkodrb@yandex.ru

Султанбаева Надежда Ивановна, врач-онколог отделения противоопухолевой лекарственной терапии №1, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0001-5926-0446>; rkodrb@yandex.ru

Меньшиков Константин Викторович, к.м.н., доцент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии Института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет; 450000, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; врач-онколог отделения химиотерапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; врач-онколог, Республиканский медико-генетический центр; 450076, Россия, Уфа, ул. Гафури, д. 74; <https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>; kmenshikov80@bk.ru

Мусин Шамиль Исмагилович, к.м.н., заведующий хирургическим отделением №6, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; доцент кафедры онкологии с курсами онкологии и патологической анатомии Института дополнительного профессионального образования, Башкирский государственный медицинский университет; 450000, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-1185-977X>; musin_shamil@mail.ru

Рахимов Радмир Радимович, к.м.н., врач-онколог отдела противоопухолевой лекарственной терапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0002-2488-597X>; radmir-rr@mail.ru

Измайлов Адель Альбертович, д.м.н., главный врач, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0002-8461-9243>; izmailov75@mail.ru

Забелин Вадим Максимович, студент, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0009-0000-8375-3953>; zabelinvm@yandex.ru

Аюпов Рустем Талгатович, к.м.н., заместитель главного врача по медицинской части, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0002-6769-7194>; ru2003@bk.ru

Аскаров Вадим Евгеньевич, заведующий отделением противоопухолевой лекарственной терапии, Республиканский клинический онкологический диспансер; 450054, Россия, Уфа, проспект Октября, д. 73/1; <https://orcid.org/0000-0003-0988-7261>; ufa.askarov@gmail.com

Кудлай Дмитрий Анатольевич, чл.- корр. РАН, д.м.н., профессор кафедры фармакологии Института фармации, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; ведущий научный сотрудник лаборатории персонализированной медицины и молекулярной иммунологии, Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства; 115478, Россия, Москва, Каширское шоссе, д. 24; профессор кафедры патологической физиологии, Башкирский государственный медицинский университет; 450000, Россия, Уфа, ул. Ленина, д. 3; <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>; d624254@gmail.com

Information about the authors:

Alexander V. Sultanbaev, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Pedagogy and Psychology, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; Head of the Department of Antitumor Drug Therapy, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktjabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; Oncologist, Republican Medical and Genetic Center; 74, Gafuri St., Ufa, 450076, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0996-5995>; rkodrb@yandex.ru

Irina A. Tuzankina, Dr. Sci. (Med.), Professor, Honored Scientist of the Russian Federation, Chief Researcher at the Laboratory of Immunology of Inflammation, Institute of Immunology and Physiology of the Ural Branch of the Russian Academy of Sciences; 106, Pervomayskaya St., Ekaterinburg, 620049, Russia; Chief Pediatric Immunologist Sverdlovsk Region; Allergologist-Immunologist, Regional Children's Clinical Hospital; 32, S. Deryabina St., Ekaterinburg, 620085, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-7496-0950>

Ainur F. Nasretdinov, Oncologist, Head of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 2, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8340-7962>; rkodrb@yandex.ru

Nadezda I. Sultanbaeva, Oncologist of the Department of Antitumor Drug Therapy No. 1, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-5926-0446>; rkodrb@yandex.ru

Konstantin V. Menshikov, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Oncology with Courses in Oncology and Pathological Anatomy at the Institute of Additional Professional Education, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; Oncologist of the Chemotherapy Department, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; Oncologist, Republican Medical and Genetic Center; 74, Gafuri St., Ufa, 450076, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3734-2779>; kmenshikov80@bk.ru

Shamil I. Musin, Cand. Sci. (Med.), Head of Surgical Department No. 6, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; Associate Professor of the Department of Oncology with Courses in Oncology and Pathological Anatomy at the Institute of Additional Professional Education, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1185-977X>; musin_shamil@mail.ru

Vadim M. Zabelin, Student, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; <https://orcid.org/0009-0000-8375-3953>; zabelinvm@yandex.ru

Radmir R. Rakhimov, Cand. Sci. (Med.), Oncologist of the Department of Antitumor Drug Therapy, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-2488-597X>; radmir-rr@mail.ru

Adel A. Izmailov, Dr. Sci. (Med.), Chief Medical Officer, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-8461-9243>; izmailov75@mail.ru

Dmitry A. Kudlay, Corr. Member RAS, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Pharmacology at the Institute of Pharmacy, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; Leading Researcher at the Laboratory of Personalized Medicine and Molecular Immunology, National Research Center – Institute of Immunology Federal Medical-Biological Agency of Russia; 24, Kashirskoye Shosse, Moscow, 115478, Russia; Professor of the Department of Pathological Physiology, Bashkir State Medical University; 3, Lenin St., Ufa, 450008, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-1878-4467>; d624254@gmail.com

Rustam T. Ayupov, Cand. Sci. (Med.), Deputy Chief Medical Officer, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-6769-7194>; ru2003@bk.ru

Vadim E. Askarov, Head of the Department of Antitumor Drug Therapy, Republican Clinical Oncology Dispensary; 73/1, Oktyabrya Ave., Ufa, 450054, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-0988-7261>; ufa.askarov@gmail.com