

*И.Ю. Жерко, Л.В. Науменко, Е.П. Жилыева, А.А. Евмененко, В.Ю. Корсик, А.С. Портянко*

## Результаты лечения пациентов с метастатической увеальной меланомой: ретроспективное моноцентровое исследование

ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», г. Минск, Белоруссия

**Цель.** Установить зависимость скорректированной выживаемости пациентов с метастатической увеальной меланомой от метода лечения по данным белорусского канцер-регистра.

**Материал и методы.** Проанализированы данные белорусского канцер-регистра и медицинской документации пациентов с диагнозом увеальная меланома и системным прогрессированием заболевания (метастазированием) в период с 2006 по 2015 г. Специальные методы лечения метастатической увеальной меланомы включали: химиотерапию, лучевую терапию зон метастатического поражения, хирургическое удаление метастазов, иммунотерапию ронколейкином. Гепатотропная терапия включала: химиоэмболизацию печеночной артерии (ХЭПА), радиочастотную абляцию метастатических очагов либо резекцию печени. Анализировалась скорректированная годовая, 3-, 5- и 10-летняя выживаемость пациентов в группах в зависимости от проведенного лечения.

**Результаты.** Медиана скорректированной выживаемости пациентов, получавших только симптоматическую терапию, составила 2,0 (95% ДИ 1,1–2,9) мес, при применении любого из методов специального лечения — 10,0 (95% ДИ 7,3–12,7) мес. Медиана скорректированной выживаемости в группе химиотерапии — 9,0 (95% ДИ 6,3–11,7) мес, в случае гепатотропной терапии — 20,0 (95% ДИ 10,9–29,1). Медиана скорректированной выживаемости пациентов, получавших иммунотерапию ронколейкином, составила 7,0 (95% ДИ 1,1–12,9). Плато выживаемости достигнуто после 48 мес.

**Заключение.** Метастатическая увеальная меланома характеризуется неблагоприятным прогнозом, в том числе на фоне терапии. Как гепатотропная, так и системная терапия имеют ограниченную эффективность. Требуется дальнейшее изучение биологии и иммунного микроокружения увеальной меланомы с целью определения возможных мишеней воздействия.

**Ключевые слова:** увеальная меланома, метастазы, химиотерапия, иммунотерапия,

химиоэмболизация печеночной артерии, скорректированная выживаемость

### Введение

Увеальная меланома (УМ) — наиболее часто встречающаяся внутриглазная опухоль. При этом только 3,7% меланом являются увеальными [1]. В результате использования хирургических и лучевых методов лечения устойчивого локального контроля опухоли удаётся достичь в большинстве случаев. Пятилетняя безрецидивная выживаемость составляет около 80% [2]. Однако вне зависимости от применённого метода терапии первичной опухоли метастазы УМ развиваются примерно у половины пациентов [3]. Наиболее часто поражается печень (93%), лёгкие (24%), кости (16%), кожа и мягкие ткани (11%) [4]. Медиана выживаемости пациентов в случае системного прогрессирования не превышает 13 мес даже на фоне терапии [5].

Эффективных режимов лекарственной терапии метастатической УМ на сегодняшний день не существует [5], поэтому, согласно рекомендациям Национальной онкологической сети США (National Comprehensive Cancer Network), предпочтительным является включение данной группы пациентов в клинические исследования [6].

Схемы химиотерапии не отличаются от таковых при лечении метастатической кожной меланомы и включают применение дакарбина, темозоломида, цисплатина, бендамустина. Однако такой подход клинически оказывается малоэффективным [7–9]. Таргетные препараты, в частности МЕК-ингибиторы, также не показали значимого увеличения беспрогрессивной и общей выживаемости пациентов с метастатической УМ [10]. УМ характеризуется низкой мутационной нагрузкой и малым количеством неоантигенов, из-за чего иммунотерапия ингибиторами контрольных точек не так эффективна, как при кожной меланоме [11–13].

В то же время публикуются сообщения о клинической пользе метастазэктомии в случае олигометастатического поражения. Поскольку чаще всего в процесс вовлекается печень, используются различные методы гепатотропной

терапии: радиочастотная абляция, химиоэмболизация печеночной артерии, резекция печени [14]. Подобные исследования позволили включать гепатотропную терапию в качестве первого метода лечения при изолированном поражении печени в национальные клинические рекомендации некоторых стран [15]. В лечении распространённого метастатического поражения в большинстве рекомендаций предпочтение в первой линии отдаётся комбинированной иммунотерапии ингибиторами контрольных точек [5].

В силу ограниченной эффективности существующих методов лечения, недостатка сравнительных исследований и низкой инцидентности заболевания консенсус в лечении метастатической УМ ещё не достигнут.

Целью настоящего исследования явилось установление зависимости скорректированной выживаемости пациентов с метастатической увеальной меланомой от метода лечения по данным белорусского канцер-регистра.

### Материалы и методы

Проанализированы данные белорусского канцер-регистра и медицинская документация пациентов с диагнозом УМ и системным прогрессированием заболевания (метастазированием) в период с 2006 по 2015 г. В анализ включались пациенты вне зависимости от метода лечения первичной опухоли.

Специальные методы лечения метастатической УВ включали: химиотерапию, лучевую терапию зон метастатического поражения, хирургическое удаление метастазов, иммунотерапию ронколейкином. Гепатотропная терапия включала: химиоэмболизацию печеночной артерии (ХЭПА), радиочастотную абляцию метастатических очагов либо резекцию печени.

Анализовалась годовая, 3-, 5- и 10-летняя скорректированная выживаемость пациентов с метастатической увеальной меланомой в группах: без специального лечения, с любым из методов специального лечения, с химиотерапией в качестве монометода. Показатели выживаемости сравнивались в группах со специальным лечением без гепатотропной терапии, и со специальным лечением, включавшим любой из методов гепатотропной терапии; со специальным лечением без иммунотерапии, и со специальным лечением, включавшим иммунотерапию ронколейкином.

Анализ выживаемости проводился методом Каплана—Майера с оценкой значимости полученных различий log-rank тестом. Исходом являлась смерть от УМ. Случаи смерти от других причин считались цензурированными. Отношение рисков определялось методом регрессии Кокса. Для установления статистической значимости различий в группах использовали критерий Манна-Уитни для количественных данных, критерий  $\chi^2$  для качественных данных. Результаты считали статистически значимыми при  $p < 0,05$ . Обработка данных и расчет статистических параметров проводились с использованием IBM SPSS Statistics.

### Результаты

В исследование включены данные о 173 пациентах. Симптоматическую терапию получал 61 пациент (35,3%). В 112 (64,7%) случаях был

применен как минимум один из методов специального лечения. Клинико-демографическая характеристика включенных в исследование приведена в табл. 1.

**Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов, включённых в исследование, n=173**

Признак	Значение
Пол	
Мужской	66 (38,2%)
Женский	107 (61,8%)
Возраст, лет	57,8±13,16
Категория T:	
T1	7 (4%)
T2	78 (45,1%)
T3	74 (42,8%)
T4	14 (8,1%)
Проведенное лечение	
Симптоматическая терапия	61 (35,3%)
Специальное лечение	112 (64,7%)
Гепатотропная терапия	25 (14,5%)
Иммунотерапия	16 (9,2%)
Химиотерапия	85 (49,1%)

Медиана скорректированной выживаемости пациентов, получавших только симптоматическую терапию, составила 2,0 (95% ДИ 1,1–2,9) мес при медиане наблюдения 90 мес. Годичная выживаемость в данной группе — 16,1±4,9%, 3-летняя — 10,1±4,1%, 5-летняя — 6,7±3,9%.

При использовании любого из методов специального лечения медиана скорректированной выживаемости составила 10,0 (95% ДИ 7,3–12,7) мес при медиане наблюдения 124 мес. Показатели годичной, 3- и 5-летней выживаемости — 41,7±4,7%, 17,1±3,6%, 11,4±3,1% соответственно.

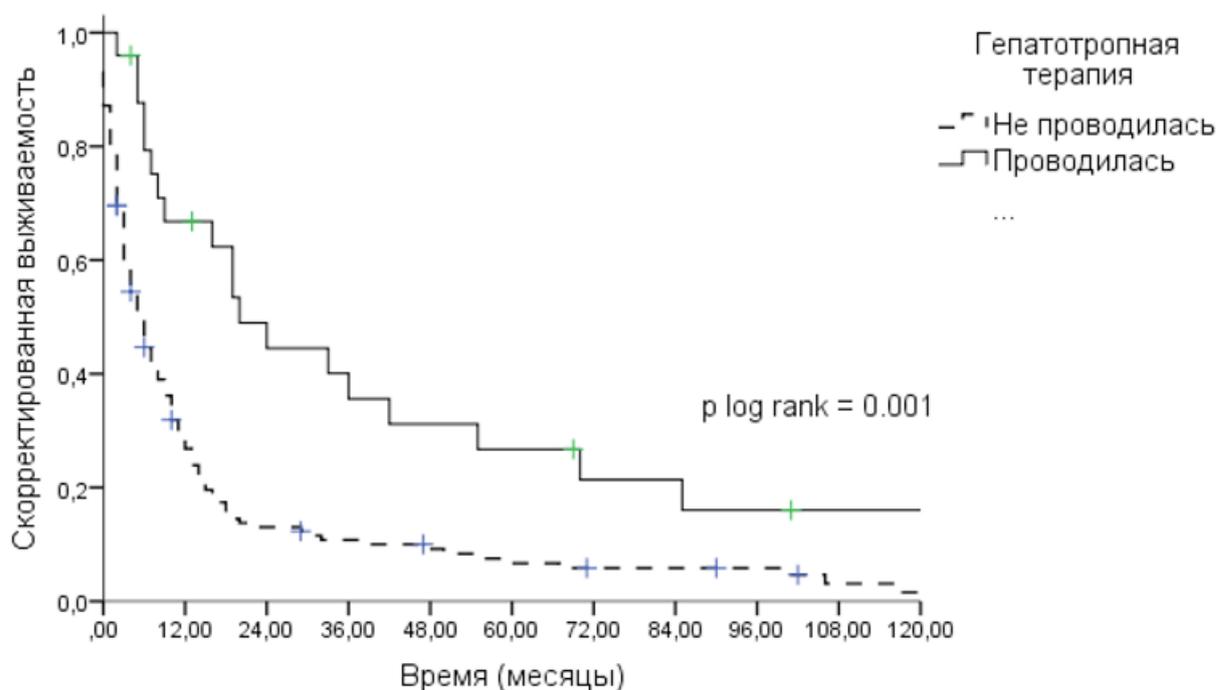
Медиана скорректированной выживаемости в группе химиотерапии составила 9,0 (95% ДИ 6,3–11,7) мес. Медиана наблюдения 128 мес. Годичная, 3- и 5-летняя выживаемость — 35,3±5,2%, 12,2±3,6%, 7,3±2,9% соответственно.

### Влияние гепатотропной терапии на скорректированную выживаемость пациентов с метастатической увеальной меланомой

Из всех пациентов, получавших специальное лечение, гепатотропная терапия была применена в 25 случаях (табл. 2). Изолированное поражение печени наблюдалось в 52,7% в группе без гепатотропной терапии, в 64,0% в группе, где применялось изолированное воздействие на печень.

**Таблица 2. Клинико-демографическая характеристика сравниваемых групп пациентов, получавших гепатотропную терапию и специальное лечение без гепатотропной терапии**

Признак	Специальное лечение без гепатотропной терапии	Гепатотропная терапия	p
n	87	25	
Пол			
Мужской	34 (39,1%)	8 (32,0%)	0,268
Возраст, лет	57,2±12,88	55,64±14,52	0,729
Категория T:			0,322
T1	4 (4,6%)	2 (8,0%)	
T2	38 (43,7%)	13 (52,0%)	
T3	38 (43,7%)	8 (32,0%)	
T4	7 (8,0)	2 (8,0%)	
Области метастазирования			0,017
Печень	78 (52,7%)	16 (64,0%)	
Лёгкие	13 (8,8%)	3 (12,0%)	
Головной мозг	3 (2,0%)	1 (4,0%)	
Кости	9 (6,1%)	–	
Мягкие ткани	–	2 (8,0%)	
Множественное поражение	43 (29,1%)	3 (12,0%)	



Число подвергающихся риску

	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
Без гепатотропной терапии	87	33	13	10	9	6	4	4	4	2	1
Гепатотропная терапия	25	16	11	9	7	6	4	4	3	2	2

Рис. 1. Скорректированная выживаемость пациентов с метастатической увеальной меланомой после специального лечения без гепатотропной терапии и после специального лечения, включавшего гепатотропную терапию

**Таблица 3. Годичная, 3-, 5- и 10-летняя скорректированная выживаемость пациентов с метастатической увеальной меланомой после специального лечения без гепатотропной терапии и после специального лечения, включавшего гепатотропную терапию**

	Показатель скорректированной выживаемости, %			
	1-летняя	3-летняя	5-летняя	10-летняя
Без гепатотропной терапии	34,5±5,2	11,9±3,5	7,1±2,8	1,5±1,4
Гепатотропная терапия	66,8±9,6	35,6±10,0	26,7±9,3	0

**Таблица 4. Клинико-демографическая характеристика сравниваемых групп пациентов, получавших иммунотерапию ронколейкином и специальное лечение без иммунотерапии**

Признак	Специальное лечение без иммунотерапии	Иммунотерапия ронколейкином	p
n	96	16	
Пол			
Мужской	38 (39,6%)	4 (25,0%)	0,105
Возраст, лет	57,41±13,33	53,5±12,39	0,328
Категория T:			0,015
T1	5 (5,2%)	1 (6,3%)	
T2	38 (39,6%)	13 (81,3%)	
T3	46 (47,9%)	0	
T4	7 (7,3)	2 (12,5%)	
Области метастазирования			0,181
Печень	89 (56,7%)	5 (31,3%)	
Лёгкие	12 (7,6%)	4 (25%)	
Головной мозг	4 (2,5%)		
Кости	9 (5,7%)		
Мягкие ткани	2 (1,3%)		
Множественное поражение	39 (24,8%)	7 (43,8%)	

Медиана скорректированной выживаемости при применении любого из методов гепатотропной терапии составила 20,0 (95% ДИ 10,9–29,1) мес, при специальном лечении без гепатотропной терапии — 9,0 (95% ДИ 6,3–11,7) мес. ОР 0,48 (95% ДИ 0,3–0,8) (рис. 1). Медиана наблюдения составила 101 и 128 мес соответственно.

Годичная, 3-, 5- и 10-летняя выживаемость пациентов сравниваемых групп приведена в табл. 3.

#### **Влияние иммунотерапии на скорректированную выживаемость пациентов с метастатической увеальной меланомой**

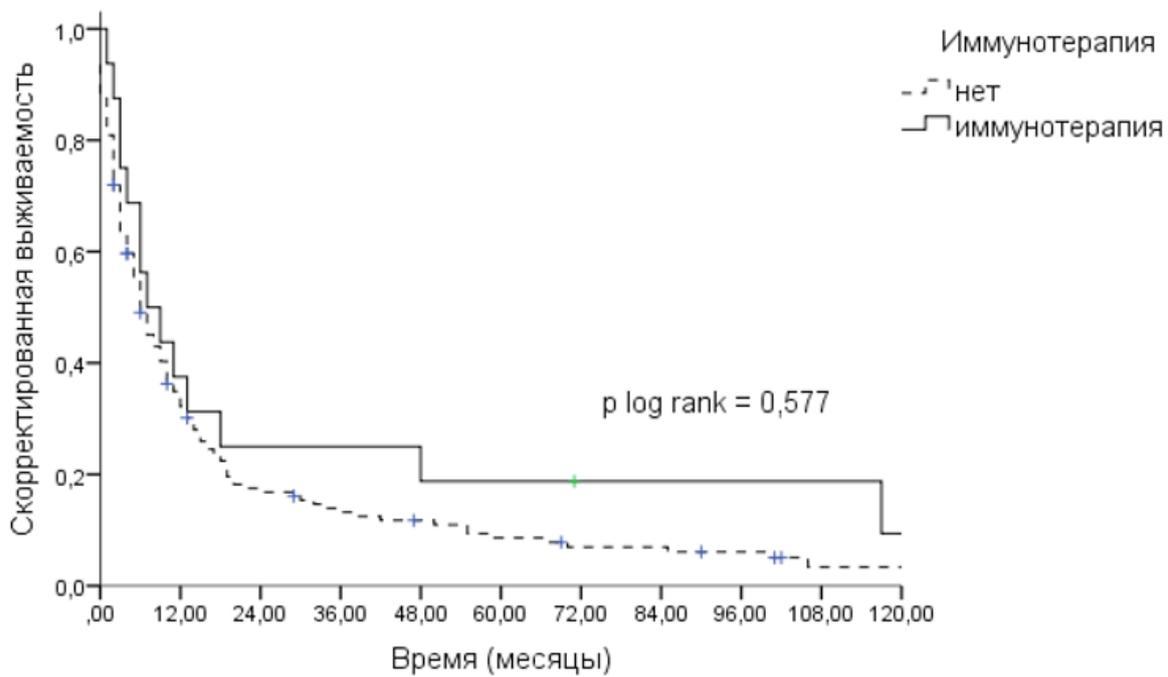
За период наблюдения из 112 пациентов, получавших специальное лечение, иммунотерапия была проведена в 16 случаях (табл. 4).

Медиана скорректированной выживаемости пациентов, получавших иммунотерапию ронколейкином составила 7,0 (95% ДИ 1,1–12,9), медиана выживаемости пациентов, получавших другое специальное лечение — 10,0 (95% ДИ 7,1–12,9). Отношение рисков (ОР) 0,49 (95% ДИ 0,5–1,5) (рис. 2). При этом 3-, 5- и 10-летняя

выживаемость в группах составила 25,0±10,8% и 15,7±3,8%, 18,8±9,8% и 10,1±3,2%, 9,4±8,2% и 3,4±2,1% соответственно (табл. 5). Плато выживаемости достигнуто после 48 мес (рис. 2).

#### **Обсуждение**

Специальное лечение было ассоциировано с увеличением скорректированной выживаемости пациентов с метастатической увеальной меланомой по сравнению с симптоматическим лечением [10,0 мес и 2,0 мес соответственно, ОР 0,63 (95% ДИ 0,4–0,9)]. Полученные результаты согласуются с результатами мета-анализа 29 проспективных исследований различных методов системной терапии метастатической УМ, в котором скорректированная выживаемость пациентов составила 10,2 мес при применении любого из методов [16]. Необходимо учитывать, что по данным нашего исследования специальное лечение не проводилось как на основании отказа от лечения, так и из-за объёма поражения и наличия противопоказаний. Поэтому значимые различия выживаемости в данных группах могут быть обусловлены различиями исходных характеристик пациентов.



Число подвергающихся риску

	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108	120
Без иммунотерапии	96	43	20	15	12	9	6	6	5	2	2
Иммунотерапия	16	6	4	4	4	3	2	2	2	2	21

Рис. 2. Скорректированная выживаемость пациентов с системным прогрессированием увеальной меланомы при использовании иммунотерапии и без нее

**Таблица 5. Годичная, 3-, 5-, 10-летняя выживаемость пациентов с метастатической увеальной меланомой при использовании специального лечения и специального лечения, включившего иммунотерапию ронколейкином**

	Показатель скорректированной выживаемости, %				Медиана наблюдения, мес
	1-летняя	3-летняя	5-летняя	10-летняя	
Без иммунотерапии	42,4±5,1	15,7±3,8	10,1±3,2	3,4±2,1	124
Иммунотерапия	37,5±12,1	25,0±10,8	18,8±9,8	9,4±8,2	149

Режимы химиотерапии, включающие дакарбазин, темозоломид, цисплатин, бендамустин, винкристин, ломустин, не позволяют добиться объективного ответа у пациентов с метастатической увеальной меланомой. В исследованиях второй фазы стабилизация заболевания регистрировалась в 8,3–41%. Показатели медианы беспрогрессивной и общей выживаемости составили 1,8–3,5 мес и 6,7–10,6 мес соответственно [17–20]. В вышеупомянутом мета-анализе [16] показатель медианы скорректированной выживаемости пациентов, получавших только химиотерапию составил 9,2 мес, в нашем исследовании — 9 мес.

В литературе рассматриваются следующие неблагоприятные прогностические факторы в отношении общей выживаемости: ECOG-статус >1, мужской пол, повышенный уровень лактат-

дегидрогеназы (ЛДГ), аспаратаминотрансферазы и аланинаминотрансферазы, диаметр печеночных метастазов более 3 см и возраст старше 65 лет [16]. При этом установлено, что уровень ЛДГ и максимальный диаметр наибольшего метастаза в печени не могут быть эффективными прогностическими маркерами в случае применения гепатотропной терапии [21].

Ретроспективный характер исследования и отсутствие клинических и лабораторных данных пациентов до начала терапии не позволили проанализировать выживаемость с учётом вышеизложенных прогностических факторов. Но поскольку существуют данные о больших показателях выживаемости пациентов после гепатотропной терапии [21], мы оценили скорректированную выживаемость пациентов после любого из видов изолированного воздействия на печень.

Медиана выживаемости в данной группе составила 20 мес (9 мес в группе системного лечения без гепатотропной терапии,  $p=0,001$ ).

На сегодняшний день в доступной литературе отсутствуют рандомизированные исследования, в которых бы сравнивалась метастазэктомия или абляция печёночных метастазов с системной или симптоматической терапией. Метастазэктомия была ассоциирована с большей общей выживаемостью в обсервационных исследованиях [22]. Кроме того, установлена корреляционная связь показателей выживаемости со статусом краёв резекции: при R0 резекции медиана общей выживаемости была практически вдвое больше, чем при нерадикальной операции [14]. Необходимо учитывать, что подавляющее большинство пациентов с метастатической увеальной меланомой имеют противопоказания к хирургическому лечению из-за распространённости поражения [23]. Поэтому наблюдаемое увеличение показателей выживаемости может быть связано с нерепрезентативностью выборки.

Большие дозы химиотерапевтических препаратов через печеночную артерию могут быть доставлены в опухоль с минимальным системным воздействием [24]. Процедура хорошо переносится и может проводиться повторно [25, 26]. Медиана общей выживаемости после ХЭПА в клинических исследованиях составляет от 5,2 до 21 мес. При этом показатель выше у пациентов с полным или частичным ответом [26, 27]. Рандомизированное клиническое исследование третьей фазы показало увеличение беспродвинутой выживаемости пациентов с метастазами меланомы в печени (89% включенных в исследование пациентов имели метастазы УМ) при проведении ХЭПА с мелфаланом по сравнению с лучшей доступной терапией (5,4 и 1,6 мес соответственно). Однако не наблюдалось увеличения общей выживаемости по сравнению с альтернативной терапией [28].

Учитывая высокий уровень ответов на иммунотерапию ингибиторами контрольных точек пациентов с распространенной меланомой кожи, изучается применение данного подхода и при метастатической УМ. Применение CTLA-4 ингибиторов является недостаточно эффективным у данной группы пациентов. Проспективное исследование второй фазы продемонстрировало стабилизацию заболевания в 47% случаев, однако показатель медианы общей выживаемости составил только 6,8 мес, что сравнимо с таковым при химиотерапии [29].

Более эффективными, по всей видимости, являются PD-1 ингибиторы. Частота ответов на терапию пембролизумабом или ниволумабом составила 3,6% с показателем общей выживаемости 7,6 мес [30]. В проспективном исследовании второй фазы (CheckMate 172) была исследована

эффективность ниволумаба у пациентов с редкими типами меланомы. В исследование были включены 103 пациента с увеальной меланомой. Медиана общей выживаемости составила 12,6 мес [31].

Перспективным представляется применение комбинации ипилимумаба с ниволумабом. Проспективное исследование второй фазы показало частоту объективных ответов 51,9% с медианой общей и беспродвинутой выживаемости 12,7 и 3,0 мес соответственно [32]. В другом подобном исследовании частота ответов составила 18%, медиана общей и беспродвинутой выживаемости — 19,1 и 5,5 мес соответственно [33].

В нашем исследовании иммунотерапия ронколейкином была ассоциирована с показателем медианы скорректированной выживаемости в 7 мес с достижением иммунотерапевтического плато выживаемости после 48 мес. Десятилетняя выживаемость составила  $9,4 \pm 8,2\%$ . В группе специального лечения без иммунотерапии —  $3,4 \pm 2,1\%$ . Такие результаты являются обнадеживающими в отношении эффективности иммунотерапии у пациентов с метастатической УМ и свидетельствуют о важной роли местной противоопухолевой иммунорегуляции.

## Заключение

Увеальная меланома имеет неблагоприятный прогноз с медианой скорректированной выживаемости 10 мес на фоне лечения. Как гепатотропная, так и системная терапия имеют ограниченную эффективность. Требуется дальнейшее изучение биологии и иммунного микроокружения увеальной меланомы с целью определения возможных мишеней воздействия.

### *Вклад авторов:*

Жерко И.Ю. — разработка концепции научной работы, сбор материала, статистическая обработка, составление черновика рукописи;

Науменко Л.В. — анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;

Жилиева Е.П. — анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;

Евмененко А.А. — сбор материала, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;

Корсик В.Ю. — сбор материала, анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания;

Портянко А.С. — анализ научной работы, критический пересмотр с внесением ценного интеллектуального содержания, окончательное утверждение публикуемой версии рукописи.

*Конфликт интересов*

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

*Финансирование:*

Исследование не имело спонсорской поддержки.

## ЛИТЕРАТУРА

- Woodman SE. Metastatic uveal melanoma: biology and emerging treatments // *Cancer J*. 2012; 18(2):148–52. doi:10.1097/PPO.0b013e31824bd256
- Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival // *Ophthalmology*. 2011;118(9):1881–5. doi:10.1016/j.ophtha.2011.01.040
- Krishna Y, Acha-Sagredo A, Sabat-Pośpiech D et al. Transcriptome Profiling Reveals New Insights into the Immune Microenvironment and Upregulation of Novel Biomarkers in Metastatic Uveal Melanoma // *Cancers (Basel)*. 2020;12(10):2832. doi:10.3390/cancers12102832
- Martin M, Maßhöfer L, Temming P et al. Exome sequencing identifies recurrent somatic mutations in EIF1AX and SF3B1 in uveal melanoma with disomy 3 // *Nat Genet*. 2013;45(8):933–6. doi:10.1038/ng.2674
- Jager MJ, Shields CL, Cebulla CM et al. Uveal melanoma // *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):24. doi:10.1038/s41572-020-0158-0
- Melanoma: Uveal. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Version 1.2021 — April 08, 2021.
- Bhatia S, Moon J, Margolin KA et al. Phase II trial of sorafenib in combination with carboplatin and paclitaxel in patients with metastatic uveal melanoma: SWOG S0512 // *PLoS One*. 2012;7(11):e48787. doi:10.1371/journal.pone.0048787
- O'Neill PA, Butt M, Eswar CV et al. A prospective single arm phase II study of dacarbazine and treosulfan as first-line therapy in metastatic uveal melanoma // *Melanoma Res*. 2006;16(3):245–8. doi:10.1097/01.cmr.0000205017.38859.07
- Schmidt-Hieber M, Schmittl A, Thiel E, Keilholz U. A phase II study of bendamustine chemotherapy as second-line treatment in metastatic uveal melanoma // *Melanoma Res*. 2004;14(6):439–42. doi:10.1097/00008390-200412000-00001
- Carvajal RD, Piperno-Neumann S, Kapiteijn E et al. Selumetinib in Combination With Dacarbazine in Patients With Metastatic Uveal Melanoma: A Phase III, Multicenter, Randomized Trial (SUMIT) // *J Clin Oncol*. 2018;36(12):1232–1239. doi:10.1200/JCO.2017.74.1090
- Algazi AP, Tsai KK, Shoushtari AN et al. Clinical outcomes in metastatic uveal melanoma treated with PD-1 and PD-L1 antibodies // *Cancer*. 2016;122(21):3344–3353. doi:10.1002/cncr.30258
- Najjar YG, Navrazhina K, Ding F et al. Ipilimumab plus nivolumab for patients with metastatic uveal melanoma: a multicenter, retrospective study // *J Immunother Cancer*. 2020;8(1):e000331. doi:10.1136/jitc-2019-000331
- Heppt MV, Steeb T, Gabriel Schlager J et al. Immune checkpoint blockade for unresectable or metastatic uveal melanoma: a systematic review // *Cancer Treatment Reviews*. 2017. doi:dx.doi.org/10.1016/j.ctrv
- Mariani P, Piperno-Neumann S, Servois V et al. Surgical management of liver metastases from uveal melanoma: 16 years' experience at the Institut Curie // *Eur J Surg Oncol*. 2009;35(11):1192–7. doi:10.1016/j.ejso.2009.02.016
- Nathan P, Cohen V, Coupland S et al. United Kingdom Uveal Melanoma Guideline Development Working Group. Uveal Melanoma UK National Guidelines // *Eur J Cancer*. 2015;51(16):2404–12. doi:10.1016/j.ejca.2015.07.013
- Khoja L, Atenafu EG, Suci S et al. Meta-analysis in metastatic uveal melanoma to determine progression free and overall survival benchmarks: an international rare cancers initiative (IRCI) ocular melanoma study // *Ann Oncol*. 2019;30(8):1370–1380. doi:10.1093/annonc/mdz176
- Schmittl A, Scheulen ME, Bechrakis NE et al. Phase II trial of cisplatin, gemcitabine and treosulfan in patients with metastatic uveal melanoma // *Melanoma Res*. 2005;15(3):205–7. doi:10.1097/00008390-200506000-00010
- O'Neill PA, Butt M, Eswar CV et al. A prospective single arm phase II study of dacarbazine and treosulfan as first-line therapy in metastatic uveal melanoma // *Melanoma Res*. 2006;16(3):245–8. doi:10.1097/01.cmr.0000205017.38859.07
- Kivelä T, Suci S, Hansson J et al. Bleomycin, vincristine, lomustine and dacarbazine (BOLD) in combination with recombinant interferon alpha-2b for metastatic uveal melanoma // *Eur J Cancer*. 2003;39(8):1115–20. doi:10.1016/s0959-8049(03)00132-1
- Bedikian AY, Papadopoulos N, Plager C et al. Phase II evaluation of temozolomide in metastatic choroidal melanoma // *Melanoma Res*. 2003;13(3):303–6. doi:10.1097/00008390-200306000-00013
- Kivelä TT, Piperno-Neumann S, Desjardins L et al. Validation of a Prognostic Staging for Metastatic Uveal Melanoma: A Collaborative Study of the European Ophthalmic Oncology Group // *Am J Ophthalmol*. 2016;168:217–226. doi:10.1016/j.ajo.2016.06.002
- Agarwala SS, Eggermont AM, O'Day S, Zager JS. Metastatic melanoma to the liver: a contemporary and comprehensive review of surgical, systemic, and regional therapeutic options // *Cancer*. 2014;120(6):781–9. doi:10.1002/cncr.28480
- Emily N, Kinsey KS Salama Metastatic Uveal Melanoma—A Review of Current Therapies and Future Directions // *Oncology & Hematology Review*. 2017;13(2):100–6. doi:10.17925/OHR.2017.13.02.100
- Breedis C, Young G. The blood supply of neoplasms in the liver // *Am J Pathol*. 1954;30(5):969–77
- Vogl T, Eichler K, Zangos S et al. Preliminary experience with transarterial chemoembolization (TACE) in liver metastases of uveal malignant melanoma: local tumor control and survival // *J Cancer Res Clin Oncol*. 2007;133(3):177–84. doi:10.1007/s00432-006-0155-z
- Huppert PE, Fierlbeck G, Pereira P et al. Transarterial chemoembolization of liver metastases in patients with uveal melanoma // *Eur J Radiol*. 2010;74(3):e38–44. doi:10.1016/j.ejrad.2009.03.064
- Patel K, Sullivan K, Berd D et al. Chemoembolization of the hepatic artery with BCNU for metastatic uveal melanoma: results of a phase II study // *Melanoma Res*. 2005;15(4):297–304. doi:10.1097/00008390-200508000-00011
- Hughes MS, Zager J, Faries M et al. Results of a Randomized Controlled Multicenter Phase III Trial of Percutaneous Hepatic Perfusion Compared with Best Available Care for Patients with Melanoma Liver Metastases // *Ann Surg Oncol*. 2016;23(4):1309–19. doi:10.1245/s10434-015-4968-3
- Zimmer L, Vaubel J, Mohr P et al. Phase II DeCOG-study of ipilimumab in pretreated and treatment-naïve patients with metastatic uveal melanoma // *PLoS One*. 2015;10(3):e0118564. doi:10.1371/journal.pone.0118564
- Algazi AP, Tsai KK, Shoushtari AN et al. Clinical outcomes in metastatic uveal melanoma treated with PD-1 and

- PD-L1 antibodies // *Cancer*. 2016;122(21):3344–3353. doi:10.1002/cncr.30258
31. Nathan P, Ascierto PA, Haanen J et al. Safety and efficacy of nivolumab in patients with rare melanoma subtypes who progressed on or after ipilimumab treatment: a single-arm, open-label, phase II study (CheckMate 172) // *Eur J Cancer*. 2019;119:168–178. doi:10.1016/j.ejca.2019.07.010
32. Piulats JM, Espinosa E, de la Cruz Merino L 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. doi:10.1200/JCO.20.00550
33. Pelster MS, Gruschkus SK, Bassett R 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. doi:10.1200/JCO.20.00605

Поступила в редакцию 22.07.2021 г.

*I.Y. Zherka, L.V. Navumenka, K.P. Zhylayeva,  
A.A. Evmenenko, U.Y. Korsik, A.S. Portyanko*

### **Treatment outcomes among patients with metastatic uveal melanoma: a retrospective monocentric study**

N.N. Alexandrov National Cancer Centre of Belarus

**Aim:** to establish the dependence of cancer specific survival rate of patients with metastatic uveal melanoma on the treatment method, according to the Belarusian Cancer Registry.

**Material and methods.** We analyzed the data of the Belarusian cancer registry and medical records of patients diagnosed with metastatic uveal melanoma in the period from 2006 to 2015. Treatment methods included chemotherapy, radiation therapy, surgical removal of metastases, immunotherapy with roncoleukin. Hepatotropic therapy included hepatic artery chemoembolization, radiofrequency ablation of metastatic foci, or

liver resection. We analyzed cancer specific 1-, 3-, 5- and 10-year survival of patients in treatment groups.

**Results.** The median cancer specific survival of patients who received only supportive care was 2.0 (95% CI 1.1–2.9) months, after any of the anticancer therapy methods application — 10.0 (95% CI 7.3–12.7) months. The median cancer specific survival in the chemotherapy group was 9.0 (95% CI 6.3–11.7) months, in the case of hepatotropic therapy — 20.0 (95% CI 10.9–29.1). The median cancer specific survival of patients receiving immunotherapy was 7.0 (95% CI 1.1–12.9), the survival plateau was reached after 48 months.

**Conclusion.** Metastatic uveal melanoma is characterized by a poor prognosis, including during therapy. Both hepatotropic and systemic therapy have limited efficacy. Further study of the tumor biology and immune microenvironment is required in order to determine possible targets of exposure.

**Key words:** uveal melanoma, metastases, chemotherapy, immunotherapy, hepatic artery chemoembolization, cancer specific survival

### **Сведения об авторах:**

*Жерко Ирина Юрьевна*, врач-офтальмолог ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова». 223040, Республика Беларусь, Минская область, Минский район, аг, Лесной, zherko.irina@mail.ru

*Науменко Лариса Владимировна*, канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник лаборатории онкопатологии головы и шеи с группой онкопатологии центральной нервной системы, ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова». 223040, Республика Беларусь, Минская область, Минский район, аг, Лесной, larisana@mail.ru

*Жуляева Екатерина Павловна*, врач-офтальмолог ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова». 223040, Республика Беларусь, Минская область, Минский район, аг, Лесной, kukuuu@yandex.by

*Евмененко Аlesia Александровна*, канд. мед. наук, специалист группы статистики и анализа отдела организации противораковой борьбы ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» 223040, Республика Беларусь, Минская область, Минский район, аг, Лесной, evmenenkoalesya88@gmail.com

*Корсик Владислав Юрьевич*, врач-онколог ГУ «РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» Минск, Беларусь, vlad.korsik@gmail.com

*Портянко Анна Сергеевна*, д-р мед. наук, заведующий Республиканской молекулярно-генетической лабораторией канцерогенеза ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» Минск, Беларусь, a\_port@mail.ru

*Zherka Iryna*, ophthalmologist, Belarus National Cancer Center, 223040, Belarus, Minsk region, Lesnoy, zherko.irina@mail.ru

*Naumenko Larisa*, Cand. Med. Sci., leading researcher, Laboratory of the head and neck oncopathology with a group of oncopathology of the central nervous system, Belarus National Cancer Center. 223040, Belarus, Minsk region, Lesnoy, larisana@mail.ru

*Zhilyayeva Katsiaryna*, ophthalmologist, Belarus National Cancer Center, 223040, Belarus, Minsk region, Lesnoy, kukuuu@yandex.by

*Evmenenko Alesia*, Cand. Med. Sci, Specialist of the group of statistics and analysis of the department of organization of anti-cancer control, Belarus National Cancer Center, 223040, Belarus, Minsk region, Lesnoy, evmenenkoalesya88@gmail.com

*Korsik Vladislav*, oncologist, Belarus National Cancer Center, 223040, Belarus, Minsk region, Lesnoy, vlad.korsik@gmail.com

*Portianko Anna*, Doc. Med. Sci, Belarus National Cancer Center, 223040, Belarus, Minsk region, Lesnoy, a\_port@mail.ru