



© З.Р. Магомедова², В.В. Назарова^{1,2}, К.В. Орлова¹, В.М. Унгуриян³,
Л.В. Демидов¹

Лечение метастатической увеальной меланомы: обзор литературы

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

²Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

³Областное государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Костромской клинический онкологический диспансер», г. Кострома, Российская Федерация

© Zakhra R. Magomedova², Valeria V. Nazarova^{1,2}, Kristina V. Orlova¹, Vladimir M. Unguryan³,
Lev V. Demidov¹

Treatment of Metastatic Uveal Melanoma: Literature Review

¹Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, the Russian Federation

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, the Russian Federation

³Kostroma Oncology Dispensary, Kostroma, the Russian Federation

Увеальная меланома — редкая внутриглазная опухоль, несмотря на все успехи в лечении первичной опухоли, более чем у 50 % пациентов развивается метастатическая форма заболевания. Увеальная меланома отличается по своим молекулярно-биологическим особенностям (другие драйверные мутации, меньшая мутационная нагрузка) от меланомы кожи, и если для меланомы кожи достигнуты определённые успехи в лечении (таргетная терапия, иммунотерапия), то для увеальной меланомы продолжают поиски новых мишеней и подходов. В статье приведены исследования, отражающие эффективность и безопасность основных системных и локальных методов лечения, а также набирающих в последнее время популярность комбинированных подходов в лечении метастатической увеальной меланомы.

Ключевые слова: метастатическая увеальная меланома; иммунотерапия; изолированная перфузия печени; чрескожная перфузия печени; комбинированные методы лечения

Для цитирования: Магомедова З.Р., Назарова В.В., Орлова К.В., Унгуриян В.М., Демидов Л.В. Лечение метастатической увеальной меланомы: обзор литературы. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(4): 606-613.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-4-606-613

✉ Контакты: Магомедова Захра Рамазановна, zahra.magomedova@gmail.com

Введение

Увеальная меланома (УМ) — самая распространенная внутриглазная опухоль среди взрослого населения [1]. Заболеваемость в Европе варьирует от 2 до 8 случаев на миллион человек в год, что составляет примерно 3–5 % от всех меланом [2]. На момент постановки диагноза первичной опухоли только у 4 % пациентов выявляют метастазы. Однако более чем у 50 % пациентов с успешным локальным ле-

Уveal melanoma is a rare intraocular tumor. Despite advances in the treatment of the primary tumor, more than 50 % of patients develop metastatic disease. Uveal melanoma has different molecular and biological features compared to cutaneous melanoma, including different driver mutations and lower mutational load. While targeted therapy and immunotherapy have shown success in the treatment of cutaneous melanoma, new targets and approaches are still being sought for uveal melanoma. This article presents a review of several studies that reflect the efficacy of local and systemic treatments as well as combined approaches in the treatment of metastatic uveal melanoma, which have recently become popular.

Keywords: metastatic uveal melanoma; immunotherapy; isolated hepatic perfusion; percutaneous hepatic perfusion; combined approaches

For citation: Zakhra R. Magomedova, Valeria V. Nazarova, Kristina V. Orlova, Vladimir M. Unguryan, Lev V. Demidov. Treatment of metastatic uveal melanoma: literature review. *Oncology issues. Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(4): 606-613. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-4-606-613

чением первичной УМ реализуются метастазы в последующем периоде наблюдения [3]. Чаще всего УМ метастазирует в печень (60,5 %), легкие (24,4 %), кожу/мягкие ткани (10,9 %) [4].

Несмотря на общее происхождение, из клеток, производных нервного гребня, увеальная меланома отличается по своим молекулярно-генетическим свойствам от меланомы кожи. Онкогенные мутации в генах *BRAF* и *NRAS*, которые являются основными при меланоме кожи, практически не встречаются при УМ. Кроме того,

УМ отличается низкой мутационной нагрузкой, в связи с меньшим влиянием УФ на этиологию заболевания [3].

Драйверными для УМ являются мутации в генах GNA11 и GNAQ (80–90 %), приводящие к активации пути RAS/RAF/MEK/ERK (RAS-ERK) [5]. При этом в части исследований показано, что наличие одной из этих мутаций никак не влияет на общую выживаемость, однако частота встречаемости мутации GNA11 у пациентов с метастатической УМ значительно выше [6]. Кроме того, фактором негативного прогноза также является наличие инактивации гена BAP1 (BRCA1-ассоциированный белок 1), моносомия хромосомы 3, гиперэкспрессия гена PTP4A3, локализованного на хромосоме 8q [7].

С благоприятным прогнозом связано наличие мутации в генах EIF1AX и SF3B1, также наличие мутации в гене SF3B1 может быть связано с лучшим ответом на иммунотерапию ингибиторами контрольных точек [8].

Системная терапия

Стандартная химиотерапия обладает низкой эффективностью, наибольшая частота контроля заболевания продемонстрирована в исследованиях с комбинированными режимами гемцитабин и треосульфан, паклитаксел и карбоплатин [9, 10].

Для паклитаксела с карбоплатином в исследовании RD. Rao и соавт. частичный ответ зарегистрирован у 8 пациентов (26 %), стабилизация у 6 пациентов (19 %), медиана ВВП (выживаемость без прогрессирования) составила 3 мес. (95 % ДИ 0–7 мес.), медиана ОВ (общая выживаемость) — 7,8 мес. (95 % ДИ 1–14 мес.) [9].

Для химиотерапии по схеме гемцитабин в сочетании с треосульфаном частота объективного ответа составила 28,6 % (1 полный ответ, 3 частичных ответа и стабилизация в 8 случаях), медиана ОВ составила 15,2 мес. (95 % ДИ 54–133), медиана ВВП составила 7,2 мес. (95 % ДИ 13–62) и 1-летняя выживаемость составила 80 % [10].

Современная терапия ингибиторами контрольных точек увеличила общую выживаемость пациентов с метастатической увеальной меланомой, однолетняя выживаемость увеличилась с 25 до 41,9 %, а медиана общей выживаемости — с 7,8 мес. до 10 мес. (ОР 0,52; 95 % ДИ 0,34–0,79; $p = 0,003$). Медиана выживаемости без прогрессирования увеличилась с 2,5 мес. до 3,5 мес. в эру иммунотерапии (ОР 0,43; 95 % ДИ 0,28–0,67; $p < 0,001$). При этом частота ответов на иммунотерапию анти-PD-1 препаратами составила 7 %, а на комбинированную иммунотерапию (анти-CTLA-4 и анти-PD-1) — 21 % [11].

Эффективность комбинированной иммунотерапии продемонстрирована в двух наиболее крупных проспективных исследованиях GEM-1402 и CA184-187. Медиана выживаемости без прогрессирования в исследованиях составила 3,0 мес. (95 % ДИ 2,0–4,1) в GEM-1402 и 5,5 мес. (95 % ДИ 3,4–9,5) в CA184-187, медиана выживаемости — 12,7 (95 % ДИ 7,1–18,3) и 19,1 мес. (95 % ДИ 9,6-NR) соответственно. Частота объективного ответа составила 11,5 % (95 % ДИ 2,9–20,2) и 18 % (95 % ДИ 7,0–35,5). Интересно, что численно лучшие результаты, наблюдаемые в CA184-187, были достигнуты в популяции пациентов с более высоким риском, чем в GEM-1402. По сравнению с CA184-187, в GEM-1402 было включено больше пациентов со стадией заболевания M1a (78 % против 49 %) и ECOG равным 0 (84,6 % против 71 %), а также меньше пациентов с повышенным уровнем ЛДГ (32 % против 43 %). Все пациенты в GEM-1402 получили комбинированную иммунотерапию в первой линии, тогда как в исследовании CA184-187 только 57 % пациентов [12–14].

Следует отметить, что для российской популяции пациентов эффективность комбинированной терапии также оценена. В исследовании ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России частота контроля заболевания (частичный ответ или стабилизация заболевания) составила 30,8 % (частота объективного ответа (ЧОО) — 7,7 %) в первой линии и 12,5 % (ЧОО — 0 %) при назначении комбинированной иммунотерапии во второй линии [15].

Для УМ на сегодняшний день нет предикторов ответа на иммунотерапию. Экспрессия PDL-1, мутационная нагрузка, мутационный статус не влияют на общую выживаемость пациентов, получавших иммунотерапию ингибиторами контрольных точек [16]. По-видимому, все это может обуславливать и низкую эффективность иммунотерапии среди пациентов с метастатической увеальной меланомой.

Резистентность к иммунотерапии и пути ее преодоления на сегодняшний день — одно из ключевых направлений в онкологии. Одним из способов преодоления резистентности является применение ингибиторов HDACs, препаратов, нацеленных на эпигенетические регуляторы, такие как гистондеацетилазы. Основным механизмом действия связан с обратной транскрипцией онкогена и модификацией микроокружения опухоли, а также с повышением иммуногенности с помощью блокирования эффектов миелоидных клеток-супрессоров (MDSCs) и регуляторных Т-клеток. Эффективность HDACs продемонстрирована в исследовании II фазы PEMDAC. В исследование было включено 29 пациентов, все пациенты получали ингибитор

HDAC — энтинонат в комбинации с пембролизумабом. Первичной конечной точкой была частота объективного ответа, которая составила 14 % (95 % ДИ 3,9–31,7). У восьми пациентов (28 %) был отмечен клинический эффект (частичный ответ или стабилизация заболевания). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 2,1 мес., а медиана общей выживаемости — 13,4 мес. [17], что в 2 раза выше, по сравнению с моноклональной терапией анти-PD1 препаратами [18].

Прорывом последних лет в лечении метастатической увеальной меланомы стал препарат — тебентафусп. Этот препарат является биспецифическим антителом, который нацелен на CD3 и специфичный для меланомы антиген — gp100. В исследовании II фазы, IMCgp100-202, тебентафусп продемонстрировал увеличение общей выживаемости у пациентов с HLA-A*02:01-позитивной метастатической увеальной меланомой в первой линии, по сравнению с контрольной группой. В исследование было включено 378 пациентов, которые были рандомизированы в отношении 2:1 в группу тебентафуспа (252 пациента) или контрольную группу (препарат по выбору исследователя: ипилимумаб, дакарбазин, пембролизумаб) (126 пациентов). 1-летняя ОВ составила 73 % против 59 % в контрольной группе (ОР 0,51; 95 % ДИ 0,37–0,71; $p < 0,001$). Выживаемость без прогрессирования также была значительно выше в группе, получавшей тебентафусп (31 % против 19 % через 6 мес.; ОР 0,73; 95 % ДИ 0,58–0,94; $p = 0,01$). Частота объективного ответа составила 9 % (95 % ДИ 6–13) в группе тебентафуспа и 5 % (95 % ДИ 2–10) в контрольной группе. Наиболее частыми нежелательными явлениями, связанными с лечением тебентафуспом, были события, опосредованные цитокинами (из-за активации Т-клеток), кожная токсичность, включая сыпь (83 %), пирексия (76 %) и зуд (69 %). Частота и тяжесть этих нежелательных явлений снижалась после первых трех или четырех введений препарата. Лишь у 2 % пациентов лечение было прекращено, в связи с развитием серьезных нежелательных явлений. Стоит отметить, что HLA-A*02:01 позитивными являются лишь около 45 % пациентов с метастатической увеальной меланомой [19].

Таргетная терапия метастатической увеальной меланомы на данный момент находится на стадии разработки. Потенциальными мишенями для таргетной терапии являются мутированные $G\alpha$ (GNA11/GNAQ) белки и расположенные ниже сигнальные молекулы путей PLC α /PKC, RAF/MEK/ERK, PI3K/AKT/MTOR и Trio/Rho/Rac/YAP1 [20].

Траметиниб в исследовании I фазы продемонстрировал 8 (50 %) случаев стабилизации забо-

левания, у двоих пациентов ответ по таргетным очагам составил 24 % по критериям RECIST 1.1. Длительность ответа у четырех пациентов составила более 16 нед., включая двоих, которые получали лечение не менее 40 нед. [21].

В исследовании SUMIT III фазы, селуметиниб высокоселективный MEK1/2 ингибитор продемонстрировал приемлемую токсичность и незначительное увеличение медианы выживаемости без прогрессирования. В исследование включено 129 пациентов, которые были рандомизированы в две группы селуметиниб + дакарбазин ($n = 97$) или плацебо + дакарбазин ($n = 32$). Частота объективного ответа составила 3 % в группе селуметиниба и 0 % в группе плацебо ($p = 0,36$). Медиана ВВП составила 2,8 против 1,8 мес. (ОР 0,78; 95 % ДИ 0,48–1,27; $p = 0,32$) в группе плацебо. Самые частые нежелательные явления в обеих группах: тошнота (62 % против 19 %), сыпь (57 % против 6 %), слабость (44 % против 47 %), диарея (44 % против 22 %), периферические отеки (43 % против 6 %). Однако данный препарат не был одобрен FDA, в связи с отсутствием влияния на общую выживаемость [22].

Опубликованы первые результаты продолжающегося многоцентрового исследования I/II фазы (NCT03947385) по изучению безопасности и эффективности даровасертиба, перорального низкомолекулярного ингибитора протеинкиназы C (PKC). В исследовании планируется включить 254 пациента, которые будут получать либо монотерапию даровасертибом, либо даровасертиб в комбинации с биниметинибом, либо даровасертиб в комбинации с кризотинибом. 1-летняя ОВ в группе даровасертиба в монорежиме составила 57 % (95 % ДИ 44–69 %), медиана общей выживаемости составила 13,2 мес., у 46 из 75 пациентов с метастатической увеальной меланомой наблюдалось уменьшение размера опухоли (61 %), а у 15 пациентов (20 %) был зарегистрирован частичный ответ, у одного пациента был подтвержден полный ответ. В группе даровасертиба с биниметинибом уменьшение опухоли наблюдалось у 79 % пациентов, у 22 % зарегистрирован частичный ответ. В группе даровасертиба с кризотинибом у 100 % пациентов отмечалось уменьшение или стабилизация размеров опухоли, у 4 из 13 (31 %) пациентов был подтвержден частичный ответ. 2 мая 2022 г. даровасертибу FDA присвоило статус орфанного препарата для лечения GNAQ/GNA11 мутированной увеальной меланомы [23].

Локальные методы лечения

Хирургия — один из наиболее эффективных методов лечения на сегодняшний день при солитарном метастатическом поражении печени

увеальной меланомы. В систематическом обзоре Nameed, M. Ahmer и соавт. по резекции метастазов медиана общей выживаемости прооперированных пациентов составила 24 мес., причем медиана выживаемости была выше в группе резекции R0 (25 мес.; диапазон 9,5–65,6 мес.), по сравнению с группой резекции R1/2 (16 мес.; диапазон 11,7–29 мес.). Общая медиана 1-, 3- и 5-летней выживаемости составила 70 % (диапазон 39–100 %), 36 % (диапазон 10,2–53 %) и 24 % (диапазон 3–53 %) соответственно. Однако следует отметить, что большинство пациентов, которым была проведена резекция, относятся к группе благоприятного прогноза, медиана времени до прогрессирования составила 54 мес., а количество пациентов с только одним очагом составила 28,4 % [24].

Резекция по поводу метастатических очагов в печени может быть применена ограниченному количеству пациентов (не более 9 %), у большинства пациентов с метастатической увеальной меланомой диагностируется множественное билобарное поражение печени. Кроме того, все пациенты, которые спрессирировали после лечения первичной опухоли менее чем через 5 лет (группа неблагоприятного прогноза), рецидивируют в кратчайшие сроки после оперативного вмешательства [25].

На сегодняшний день применяется множество локальных методов лечения при метастатическом поражении печени — трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ), изолированная и чрескожная перфузия печени, радиооблация, трансартериальная химиоинфузия, радиоиммуноэмболизация. Однако не все из них демонстрируют желаемую эффективность.

Наиболее перспективными являются гипертермическая изолированная перфузия печени (ИПП) и ТАХЭ. В систематическом обзоре А.Д. Каприна и соавт. продемонстрировано, что такие показатели как объективный ответ, ВБП и ОВ выше у пациентов группы ИПП, при этом у пациентов группы ТАХЭ наблюдался более низкий риск развития осложнений и смертности. При применении ИПП медиана ОВ составила 17,1 мес. (диапазон 10,0–22,4), а для ТАХЭ — 9,7 мес. (диапазон от 12,0–19,1). Медиана ВБП пациентов составила 9,1 мес. (диапазон 6,0–13,9 мес.) против 4,3 мес. (диапазон 6,0–14,3). ЧОО в группе ИПП составила 45,3 % (11,5 % полных ответов) против 40,1 % (3,7 % полных ответов). Частота осложнений III и IV степени по шкале Clavien-Dindo составила 38,4 % против 22,4 % в группе ТАХЭ [26].

В исследовании III фазы SCANDIUM изолированная перфузия печени продемонстрировала статистически значимое увеличение количества объективных ответов и медианы выживаемости

без прогрессирования, по сравнению с опциями по выбору врача. В исследование было включено 87 пациентов, из них 43 пациентам была проведена изолированная перфузия печени, 44 человека получили терапию по выбору врача, 49 % получили химиотерапию, 39 % — иммунотерапию, остальные 9 % пациентов получили другие виды локального лечения. Частота объективного ответа в группе ИПП составила 40 % против 4,5 % в контрольной группе ($p < 0,0001$). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 7,4 мес. против 3,3 мес. (ОР 0,21; 95 % ДИ 0,12–0,36). В группе ИПП зарегистрировано 11 серьезных нежелательных явления и один летальный исход, связанный с проводимой терапией. В группе по выбору врача зарегистрировано 7 серьезных нежелательных явлений [27].

В исследовании III фазы FOCUS сравнивалась чрескожная перфузия печени (ЧПП) с опцией по выбору врача (ТАХЭ, пембролизумаб, ипилимумаб или дакарбазин). В исследование включено 144 пациента, из них 102 — в группу ЧПП. Первичная конечная точка ЧОО в группе ЧПП составила 32,9 % (95 % ДИ 22,75–40,40 %) против 13,8 % (95 % ДИ 3,89–31,66 %). Медиана ВБП составила 9,03 мес. (95 % ДИ 6,34–11,56) и 3,12 мес. (95 % ДИ 2,89–5,65) соответственно ($p = 0,0007$). Медиана общей выживаемости 20,53 мес. (95 % ДИ 16,59–24,35) против 14,06 мес. (95 % ДИ 9,99–19,78). Частота серьезных нежелательных явлений в группе ЧПП составила 42,6 %, большая часть из которых гематологические [28].

Комбинированные методы

Учитывая низкую эффективность системного лечения и ограниченность использования локальных методов лечения, в последнее время появляется все больше исследований по комбинированным подходам при метастатической увеальной меланоме.

В ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России проведен ретроспективный анализ выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости 11 больных с метастатической увеальной меланомой, которым проведена стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ) на очаги (в печени — 85 %, костях — 7,5 % и мягких тканях — 7,5 %) вместе с иммунотерапией анти-PD-1 (64 %) или с комбинацией анти-PD-1 и анти-CTLA-4 (36 %). ЧОО составила 45 % (1 (9 %) — полный ответ и 4 (36 %) — частичных ответа), медиана ВБП — 9 мес. (95 % ДИ 4,0–24,0), а медиана ОВ — 35 мес. (95 % ДИ 13,0–не достигнут), что значительно превышает данные из литературы для локальных методов лечения и для иммунотерапии (рисунок) [29].

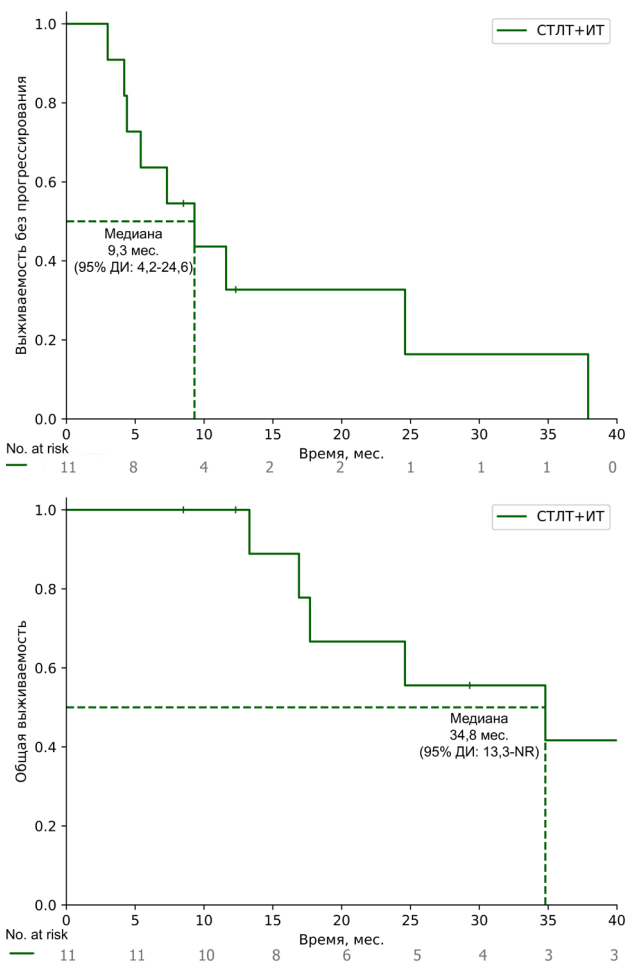


Рис. Выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость больных при использовании комбинированного подхода (СТЛТ + иммунотерапия)
Fig. PFS and OS of patients using a combined approach (STRT + immunotherapy)

В исследовании S. Grynberg и соавт. 2022 г. включено 38 пациентов, 9 из них получили комбинированную терапию дистанционную лучевую терапию (ДЛТ) или СТЛТ в сочетании с иммунотерапией, 7 из них получили комбинированную терапию ипилимумабом с ниволумабом, 2 — анти PD-1 в монорежиме. 5 пациентам проведена СТЛТ на очаги в печени, 1 — СТЛТ на очаг в костях, 1 — СТЛТ двух симптомных метастазов в головной мозг, 1 — ДЛТ на очаг в желудке, 1 — ДЛТ на очаги в костях. Общая частота ответа составила 44 % в группе с комбинированной терапией против 10 % в группе с иммунотерапией, медиана ВВП — 22 мес. против 3 мес. (OR = 0,37, p = 0,036), медиана ОВ — 26 мес. против 7,5 мес. (OR = 0,34, p = 0,03) [30].

В итальянском исследовании 2023 г. 22 пациента получили пембролизумаб в сочетании с лучевой терапией очагов в печени, медиана ВВП составила 4,8 мес., медиана ОВ — 21,2 мес., у шести пациентов достигнут частичный ответ (27,3 %), у 3 (13,6 %) — стабилизация [31].

В 2023 г. также были опубликованы первые результаты многоцентровых открытых исследований SCANDIUM 2 I фазы и CHOPIN Ib фазы, в которые включались пациенты с преимущественным поражением печени, которые ранее не получали системную терапию.

В исследовании SCANDIUM 2 18 пациентов были случайным образом разделены на две группы: 9 в группу А, которой проведена ИПП с последующей комбинированной иммунотерапией анти-PD-1 + анти-CTLA-4, и 9 пациентов в группу В, которой проводился один цикл неoadъювантной комбинированной иммунотерапии с последующей перфузией печени, а затем оставшиеся 3 цикла комбинированной иммунотерапии. Первичная конечная точка — количество и степень тяжести побочных эффектов, а вторичная конечная точка — ответы в соответствии с критериями RECIST 1.1. Трое пациентов не прошли запланированную ИПП, один из-за осложнений в периоперационном периоде (группа А), один из-за обширного метастатического поражения печени (более 50 % объема) (группа В) и один из-за энцефалита, связанного с неoadъювантным курсом комбинированной иммунотерапии (группа В). В каждой группе было по десять серьезных нежелательных явлений, связанных с лечением. Всего 11 из 18 пациентов (шесть в группе А и пять в группе В) не завершили запланированные четыре цикла комбинированной иммунотерапии, в среднем, по 2,4 цикла в группе А и 3,0 цикла в группе В. Ответ был оценен у 17 пациентов, зарегистрировано три полных ответа (18 %), четыре частичных ответа (24 %), семь случаев стабилизации (41 %) и три прогрессирования заболевания (18 %). Общая частота ответа составила 63 % в группе А (5/8) и 22 % в группе В (2/9) [32].

В исследовании CHOPIN были включены семь пациентов в возрасте от 50 до 74 лет, которым проведено два курса по 6 еженедельных ЧПП (мелфалан 3 мг/кг, максимум 220 мг) вместе с четырьмя курсами ипилимумаба с ниволумабом, часть пациентов получили ниволумаб в дозе 1 мг/кг (когорта 1), часть в дозе 3 мг/кг (когорта 2). Нежелательные явления III/IV степени (АЕ) наблюдались у 2/3 пациентов в когорте 1 и у 3/4 пациентов в когорте 2, включая синдром системной воспалительной реакции, фебрильную нейтропению и холецистит. Имуноопосредованные нежелательные явления I/II степени имели место у всех пациентов, включая миозит, гипотиреоз, гепатит и дерматит. У 1 пациента зарегистрирован полный ответ, 5 частичных ответов и 1 стабильное заболевание (3 продолжающихся ответа с медианой наблюдения 29,1 мес.) [33].

Выводы

Уvealная меланома значительно отличается по своим молекулярно-биологическим свойствам от меланомы кожи. Специфичными для УМ являются драйверные мутации в генах GNA11 и GNAQ; мутации в генах BRAF, NRAS, характерные для кожной меланомы практически не встречаются. Учитывая редкость заболевания, на сегодняшний день не разработаны оптимальные подходы лечения больных с метастатической меланомой. Частота объективных ответов при проведении системной терапии не превышает 20 %, наиболее эффективными опциями остаются комбинированная иммунотерапия и тебентафусп. Резистентность к иммунотерапии и пути ее преодоления на сегодняшний день — одно из ключевых направлений в онкологии.

Комбинированные подходы в сочетании иммунотерапии и локального метода лечения продемонстрировали свою эффективность и безопасность в нескольких последних исследованиях, кроме того, позволили увеличить частоту объективных ответов и медиану ОБ и ВВП, что позволяет рассматривать их как одну из опций преодоления резистентности к иммунотерапии.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Финансирование

Исследование проведено без спонсорской поддержки.

Financing

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Магомедова З.Р. — сбор и обработка материала, написание текста статьи;

Назарова В.В., Орлова К.В. — написание текста статьи, научное редактирование;

Унгурян В.М., Демидов Л.В. — научное редактирование. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

Magomedova Z.R. — collected and processed the material, wrote the manuscript;

Nazarova V.V., Orlova K.V. — wrote the manuscript, performed scientific editing;

Unguryan V.M., Demidov L.V. — performed scientific editing. All authors approved the final version of the article before publication and agreed to be responsible for all aspects of the work, ensuring proper study and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Spagnolo F., Caltabiano G., Queirolo P. Uveal melanoma. *Cancer Treat Rev.* 2012; 38(5): 549-53.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2012.01.002>.-URL: [https://www.cancer-treatmentreviews.com/article/S0305-7372\(12\)00003-5/fulltext](https://www.cancer-treatmentreviews.com/article/S0305-7372(12)00003-5/fulltext).
- Virgili G., Gatta G., Ciccolallo L., et al. Incidence of uveal melanoma in Europe. *Ophthalmology.* 2007; 114(12): 2309-2315. e2.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.01.032>.-URL: [https://www.aaajournal.org/article/S0161-6420\(07\)00176-5/fulltext](https://www.aaajournal.org/article/S0161-6420(07)00176-5/fulltext).
- Smit K.N., Jager M.J., de Klein A., Kiliç E. Uveal melanoma: Towards a molecular understanding. *Prog Retin Eye Res.* 2020; 75: 100800.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2019.100800>.-URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1350946219300874?via%3Dihub>.
- Rietschel P., Panageas K.S., Hanlon C., et al. Variates of survival in metastatic uveal melanoma. *J Clin Oncol.* 2005; 23(31): 8076-80.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.02.6534>.-URL: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2005.02.6534>.
- Silva-Rodríguez P., Fernández-Díaz D., Bande M., et al. GNAQ and GNA11 genes: a comprehensive review on oncogenesis, prognosis and therapeutic opportunities in uveal melanoma. *Cancers (Basel).* 2022; 14(13): 3066.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers14133066>.-URL: <https://www.mdpi.com/2072-6694/14/13/3066>.
- Griewank K.G., van de Nes J., Schilling B., et al. Genetic and clinico-pathologic analysis of metastatic uveal melanoma. *Modern Pathology.* 2014; 27(2): 175-83.-DOI: <https://doi.org/10.1038/modpathol.2013.138>.-URL: [https://www.modern-pathology.org/article/S0893-3952\(22\)01807-5/fulltext](https://www.modern-pathology.org/article/S0893-3952(22)01807-5/fulltext).
- Couturier J., Saule S. Genetic determinants of uveal melanoma. *Dev Ophthalmol.* 2012; 150-65.-DOI: <https://doi.org/10.1159/000328270>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22042019/>.
- Furney S.J., Pedersen M., Gentien D., et al. SF3B1 Mutations Are Associated with Alternative Splicing in Uveal Melanoma. *Cancer Discov.* 2013; 3(10): 1122-9.-DOI: <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-13-0330>.-URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5321577/>.
- Rao R.D., Holtan S.G., Ingle J.N., et al. Combination of paclitaxel and carboplatin as second-line therapy for patients with metastatic melanoma. *Cancer.* 2006; 106(2): 375-82.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.21611>.-URL: <https://asc-journals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/cncr.21611>.
- Pföhler C., Cree I.A., Ugurel S., et al. Treosulfan and gemcitabine in metastatic uveal melanoma patients: results of a multicenter feasibility study. *Anticancer Drugs.* 2003; 14(5): 337-40.-DOI: <https://doi.org/10.1097/00001813-200306000-00002>.-URL: https://journals.lww.com/anti-cancerdrugs/abstract/2003/06000/treosulfan_and_gemcitabine_in_metastatic_uveal.2.aspx.
- Bol K.F., Ellebaek E., Hojberg L., et al. Real-world impact of immune checkpoint inhibitors in metastatic uveal melanoma. *Cancers (Basel).* 2019; 11(10): 1489.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers11101489>.-URL: <https://www.mdpi.com/2072-6694/11/10/1489>.
- Piulats J.M., 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): 586-98.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00550>.-URL: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.20.00550>.
- Pelster M.S., Gruschkus S.K., 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: <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00605>.-URL: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.20.00605>.

14. Khan S., Carvajal R.D. Dual immunological checkpoint blockade for uveal melanoma. *J Clin Oncol.* 2021; 39(6): 554-6.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.20.03274>.-URL: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.20.03274>.
15. Назарова В.В., Орлова К.В., Утяшев И.А., et al. Комбинированная иммунотерапия при метастатической увеальной меланоме. Опыт одного центра. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (16): 64-71.-DOI: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2023-19-16-64-71>.-URL: https://umedp.ru/articles/kombinirovannaya_immunoterapiya_pri_metastaticheskoy_uvealnoy_melanome_opyt_odnogo_tsentra.html. [Nazarova V.V., Orlova K.V., Utyashev I.A., et al. Combined immunotherapy for metastatic uveal melanoma. Single centre experience. *Effective Pharmacotherapy.* 2023; 19 (16): 64-71. -DOI: <https://doi.org/10.33978/2307-3586-2023-19-16-64-71>.-URL: https://umedp.ru/articles/kombinirovannaya_immunoterapiya_pri_metastaticheskoy_uvealnoy_melanome_opyt_odnogo_tsentra.html. (In Rus)].
16. Shao Y.F., Baca Y., Xiu J., et al. Immune profiling of metastatic uveal melanoma and response to immune checkpoint inhibitors. *J Clin Oncol.* 2022; 40(16_suppl): 9565-9565.-DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.9565.-URL: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.9565.
17. Ny L., Jespersen H., Karlsson J., et al. The PEMDAC phase 2 study of pembrolizumab and entinostat in patients with metastatic uveal melanoma. *Nat Commun.* 2021; 12(1): 5155.-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-021-25332-w>.-URL: <https://www.nature.com/articles/s41467-021-25332-w>.
18. Algazi A.P., Tsai K.K., Shoushtari A.N., et al. Clinical outcomes in metastatic uveal melanoma treated with PD-1 and PD-L1 antibodies. *Cancer.* 2016; 122(21): 3344-53.-DOI: <https://doi.org/10.1002/ncr.30258>.-URL: <https://acsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ncr.30258>.
19. Nathan P., Hassel J.C., Rutkowski P., et al. Overall survival benefit with tebentafusp in metastatic uveal melanoma. *N Engl J Med.* 2021; 385(13): 1196-206.-DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa21103485>.-URL: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa21103485>.
20. Croce M., Ferrini S., Pfeffer U., Gangemi R. Targeted therapy of uveal melanoma: recent failures and new perspectives. *Cancers (Basel).* 2019; 11(6): 846.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers11060846>.-URL: <https://www.mdpi.com/2072-6694/11/6/846>.
21. Falchook G.S., Lewis K.D., Infante J.R., et al. Activity of the oral MEK inhibitor trametinib in patients with advanced melanoma: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet Oncol.* 2012; 13(8): 782-9.-DOI: [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70269-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70269-3).-URL: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(12\)70269-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(12)70269-3/fulltext).
22. Carvajal R.D., 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): 1232-9.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.1090>.-URL: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2017.74.1090>.
23. Cao L., Chen S., Sun R., et al. Darovasertib, a novel treatment for metastatic uveal melanoma. *Front Pharmacol.* 2023; 14.-DOI: <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1232787>.-URL: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2023.1232787/full>.
24. Hameed A.M., Ng E.E.I., Johnston E., et al. Hepatic resection for metastatic melanoma. *Melanoma Res.* 2014; 24(1): 1-10.-DOI: <https://doi.org/10.1097/CMR.000000000000032>.-URL: https://journals.lww.com/melanomaresearch/abstract/2014/02000/hepatic_resection_for_metastatic_melanoma_a.1.aspx.
25. Sato T. Locoregional Management of Hepatic Metastasis From Primary Uveal Melanoma. *Semin Oncol.* 2010; 37(2): 127-38.-DOI: <https://doi.org/10.1053/j.seminoncol.2010.03.014>.-URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0093775410000382>.
26. Каприн А.Д., Иванов С.А., Петров Л.О., et al. Трансартериальная химиоэмболизация и изолированная химиоперфузия печени в лечении больных увеальной меланомой при метастатическом поражении печени (систематический обзор). *Медицинские технологии. Оценка и выбор.* 2022;44(2):72-79.- DOI: <https://doi.org/10.17116/medtech20224402172>.-URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/meditsinskie-tehnologii-otsenka-i-vybor/2022/2/1221906782022021072>. [Каприн А.Д., Иванов С.А., Петров Л.О., et al. Transarterial chemoembolization and isolated liver chemoperfusion in the treatment of uveal melanoma in patients with liver metastases (a systematic review). *Medical Technologies Assessment and Choice.* 2022; 44(2): 72.- DOI: <https://doi.org/10.17116/medtech20224402172>.-URL: <https://www.mediasphera.ru/issues/meditsinskie-tehnologii-otsenka-i-vybor/2022/2/1221906782022021072>. (In Rus)].
27. Olofsson Bagge R., Nelson A., Shafazand A., et al. Isolated hepatic perfusion with melphalan for patients with isolated uveal melanoma liver metastases: a multicenter, randomized, open-label, phase III trial (the SCANDIUM Trial). *J Clin Oncol.* 2023; 41(16): 3042-50.-DOI: <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01705>.-URL: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.22.01705>.
28. Zager J.S., Orloff M.M., Ferrucci P.F., et al. FOCUS phase 3 trial results: Percutaneous hepatic perfusion (PHP) with melphalan for patients with ocular melanoma liver metastases (PHP-OCM-301/301A). *J Clin Oncol.* 2022; 40(16_suppl): 9510-9510.-DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.9510.-URL: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.9510.
29. Магомедова З.Р., Назарова В.В., Орлова К.В., et al. Комбинированный подход в лечении больных метастатической увеальной меланомы. Тезисы постерных докладов и приняты к публикации. *Злокачественные опухоли.* 2023; 13(3s1): 112-113.-URL: <https://www.malignanttumors.org/jour/article/view/1194>. [Magomedova Z.R., Nazarova V.V., Orlova K.V., et al. Combined approach for treatment of patients with metastatic uveal melanoma. *Malignant Tumours.* 2023; 13(3s1): 112-113.-URL: <https://www.malignanttumors.org/jour/article/view/1194>. (In Rus)].
30. Grynberg S., Stoff R., Asher N., et al. Radiotherapy may augment response to immunotherapy in metastatic uveal melanoma patients. *Ther Adv Med Oncol.* 2022; 14: 1758835922113151.-DOI: <https://doi.org/10.1177/17588359221131521>.-URL: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/17588359221131521>.
31. Rossi E., Cellini F., Pagliara M.M., et al. Hepatic radiotherapy in addition to anti-PD-1 for the treatment of metastatic uveal melanoma patients. *Cancers (Basel).* 2023; 15(2): 493.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers15020493>.-URL: <https://www.mdpi.com/2072-6694/15/2/493>.
32. Olofsson Bagge R., Nelson A., Shafazand A., et al. A phase I, randomized, controlled, multicentre trial of isolated hepatic perfusion in combination with ipilimumab and nivolumab in patients with uveal melanoma metastases (the SCANDIUM 2 trial). *J Clin Oncol.* 2023; 41(16_suppl):

9533-9533.-DOI: https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.9533.-URL: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.9533.

33. Tong T.M.L., Burgmans M.C., Speetjens F.M., et al. Combining melphalan percutaneous hepatic perfusion with ipilimumab plus nivolumab in advanced uveal melanoma: first safety and efficacy data from the phase Ib part of the chopin

trial. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2023; 46(3): 350-9.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00270-022-03338-1>.-URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36624292/>.

Поступила в редакцию / Received / 10.01.2024
Прошла рецензирование / Reviewed / 02.02.2024
Принята к печати / Accepted for publication / 22.02.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Захра Рамазановна Магомедова / Zakhra R. Magomedova / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0006-9145-0905>.
Валерия Витальевна Назарова / Valeria V. Nazarova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0532-6061>.
Кристина Вячеславовна Орлова / Kristina V. Orlova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-0442-5917>.
Владимир Михайлович Унгурян / Vladimir M. Unguryan / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2094-0596>.
Лев Вадимович Демидов / Lev V. Demidov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8562-6082>.

