



© З.Р. Магомедова¹, В.В. Назарова^{1,2}, К.В. Орлова¹, Е.А. Азарова³,
 В.М. Унгуриян³, Д.С. Романов⁴, Р.В. Москаленко⁵, Р.Р. Файзуллин⁵, О.П. Трофимова¹,
 Л.В. Демидов¹

Иммунотерапия в сочетании со стереотаксической лучевой терапией или изолированной перфузией печени при метастатической увеальной меланоме: предварительные результаты исследования

¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский 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

⁴Общество с ограниченной ответственностью «Центр инновационных медицинских технологий», Москва, Российская Федерация

⁵Центр лучевой терапии «Онкостоп», Москва, Российская Федерация

© Zakhra R. Magomedova¹, Valeria V. Nazarova^{1,2}, Kristina V. Orlova¹, Ekaterina A. Azarova³,
 Vladimir M. Unguryan³, Denis S. Romanov⁴, Roman V. Moskalenko⁵, Rafael R. Fayzullin⁵,
 Oxana P. Trofimova¹, Lev V. Demidov¹

Immunotherapy Combined with Stereotactic Radiotherapy or Isolated Hepatic Perfusion for Metastatic Uveal Melanoma: Preliminary Study Results

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

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

³Kostroma Regional Oncology Center, Kostroma, the Russian Federation

⁴Innovative Medical Technologies Center LLC, Moscow, the Russian Federation

⁵Onkostop Radiation Therapy Center, Moscow, the Russian Federation

Введение. Метастатическая увеальная меланوما (МУМ) характеризуется неблагоприятным прогнозом и ограниченными числом возможных опций терапии. Одним из основных вариантов лечения лекарственными средствами на сегодняшний день остаются ингибиторы контрольных точек иммунитета (ИКТИ), несмотря на их низкую эффективность. Комбинированные подходы с локальными методами лечения, такими как стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ) или изолированная перфузия печени (ИПП) мелфаланом, потенциально могут продемонстрировать синергизм между собой и тем самым повысить показатели эффективности.

Цель. Оценить эффективность и безопасность терапии ингибиторами контрольных точек (анти-PD-1 или анти-PD-1+анти-CTLA-4) в сочетании с СТЛТ или ИПП у пациентов с МУМ.

Материалы и методы. Данная работа является продолжающимся несравнительным когортным исследованием. Включались пациенты с ECOG-статусом 0–1 с метастатической увеальной меланомой старше 18 лет, ранее не получавшие системную терапию, имеющие как минимум один измеряемый очаг по критериям RECIST 1.1. Все они получали иммунотерапию (МКА анти-PD-1 монотерапия или комбинация МКА анти-PD-1+анти-CTLA-4) в сочетании с СТЛТ при наличии ≤ 3 метастатических очагов на один орган или ИПП мелфаланом при поражении печени < 50 %; допустимо наличие стабильных метастатических очагов в других органах.

Introduction. Metastatic uveal melanoma (mUM) has a poor prognosis and limited treatment options. Immune checkpoint inhibitors (ICIs) remain a primary systemic therapy despite their modest efficacy. Combining ICIs with local treatments like stereotactic body radiotherapy (SBRT) or melphalan-based isolated hepatic perfusion (IHP) may synergistically improve outcomes.

Aim. This study evaluates the efficacy and safety of anti-PD-1 monotherapy or anti-PD-1+anti-CTLA-4 combination with SBRT or IHP in mUM patients.

Materials and Methods. This ongoing non-comparative cohort study enrolled treatment-naïve mUM patients aged ≥ 18 years (ECOG 0–1) with ≥ 1 measurable lesion (RECIST 1.1). Patients received ICIs plus SBRT (for ≤ 3 metastases per organ) or IHP (for liver involvement < 50 %), allowing stable extrahepatic metastases.

Результаты. С сентября 2019 по апрель 2025 г. включено 43 пациента, получавших сочетания ИКТИ и локальных методов (21 — в группу СТЛТ, 22 — в группу ИПП). В группе СТЛТ частота объективного ответа составила 42,8 %, шестимесячная ВБП (выживаемость без прогрессирования) — 66,7 % (95 % ДИ 42,5–82,5); медиана ВБП — 8,6 мес. (95 % ДИ 4,4–13,8), медиана общей выживаемости (ОВ) — 44,7 мес. (95 % ДИ 16,9–НД (не достигнута)). В группе ИПП частота объективного ответа составила 45 %, шестимесячная ВБП — 72 % (95 % ДИ 48–86), медиана ВБП — 10,1 мес. (95 % ДИ 5,0–15,5), медиана ОВ не достигнута. Нежелательные явления (НЯ) 3–5-й степени наблюдались у 14,3 (СТЛТ) и 45,5 % (ИПП) пациентов.

Выводы. Комбинация ингибиторов контрольных точек иммунитета с СТЛТ или ИПП демонстрирует высокую эффективность и удовлетворительную переносимость при метастатической увеальной меланоме для пациентов с различным объемом метастатического поражения и требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: ингибиторы контрольных точек иммунитета; иммунотерапия; метастатическая увеальная меланомы; стереотаксическая лучевая терапия; изолированная перфузия печени, комбинированные подходы

Для цитирования: Магомедова З.Р., Назарова В.В., Орлова К.В., Азарова Е.А., Унгуриян В.М., Романов Д.С., Москаленко Р.В., Файзуллин Р.Р., Трофимова О.П., Демидов Л.В. Иммунотерапия в сочетании со стереотаксической лучевой терапией или изолированной перфузией печени при метастатической увеальной меланоме: предварительные результаты исследования. *Вопросы онкологии*. 2025; 71(4): 765–775.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2398

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

Введение

Увеальная меланомы (УМ) — наиболее распространенная внутриглазная злокачественная опухоль среди взрослого населения [1]. Несмотря на успехи в лечении первичной опухоли и появление на ближайшем горизонте новых препаратов, прогноз для пациентов с метастатической формой заболевания остается неблагоприятным.

Современная терапия ингибиторами контрольных точек позволила повлиять на общую выживаемость пациентов с метастатической увеальной меланомой: однолетняя выживаемость увеличилась с 25 до 41,9 %, а медиана общей выживаемости (ОВ) — с 7,8 до 10 мес. (ОР) (отношение рисков) 0,52; 95 % ДИ (доверительный интервал) 0,34–0,79; $p = 0,003$). Однако частота объективного ответа на монотерапию анти-PD-1 препаратами не превышает 7 %, а на комбинированную иммунотерапию (анти-CTLA-4 + анти-PD-1) — 21 % [2].

Несмотря на регистрацию FDA (Food and Drug Administration) препарата тебентафуса (Tebentafusp), который позволил увеличить ОВ до 21,6 мес. (95 % ДИ 19,0–24,3) среди HLA-A*02:01-положительных пациентов [3], ингибиторы контрольных точек остаются ключевым вариантом системной терапии для большинства

Results. From September 2019 to April 2025, 43 patients were enrolled (SBRT group: $n=21$; IHP group: $n=22$). SBRT group: Objective response rate (ORR) 42.8 %, 6-month progression-free survival (PFS) 66.7 % (95 % CI 42.5–82.5), median PFS 8.6 months (95 % CI 4.4–13.8), median overall survival (OS) 44.7 months (95 % CI 16.9–NR (Not Reached)). IHP group: ORR 45 %, 6-month PFS 72 % (95 % CI 48–86), median PFS 10.1 months (95 % CI 5.0–15.5), median OS not reached. Grade 3–5 adverse events occurred in 14.3 (SBRT) and 45.5 % (IHP).

Conclusion. The combination of ICIs with SBRT or IHP shows promising efficacy and acceptable toxicity in mUM, warranting further investigation.

Keywords: immune checkpoint inhibitors; immunotherapy; metastatic uveal melanoma; stereotactic body radiotherapy; isolated hepatic perfusion; combined approaches

For Citation: Zakhra R. Magomedova, Valeria V. Nazarova, Kristina V. Orlova, Ekaterina A. Azarova, Vladimir M. Unguryan, Denis S. Romanov, Roman V. Moskalenko, Rafael R. Fayzullin, Oxana P. Trofimova, Lev V. Demidov. Immunotherapy Combined with Stereotactic Radiotherapy or Isolated Hepatic Perfusion for Metastatic Uveal Melanoma: Preliminary Study Results. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2025; 71(4): 765–775.-DOI: 10.37469/0507-3758-2025-71-4-OF-2398

пациентов с метастатической увеальной меланомой (мУМ). Низкая эффективность ингибиторов контрольных точек иммунитета (ИКТИ) обуславливает необходимость поиска предикторов ответа и новых лечебных опций для преодоления резистентности.

Учитывая особенности метастазирования увеальной меланомы (УМ), преимущественно в печень, одним из наиболее доступных для реализации подходов преодоления резистентности может быть сочетание с локальными методами лечения. Небольшие ретроспективные клинические исследования и исследования Ib фазы свидетельствуют о потенциальном синергизме между ИКТИ и локальными методами [4–6]. Целью данного клинического исследования является оценка эффективности и безопасности терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета (анти-PD-1 или анти-PD-1 + анти-CTLA-4) в сочетании с стереотаксической лучевой терапией (СТЛТ) или изолированной перфузией печени (ИПП) мелфаланом у пациентов с мУМ.

Материалы и методы

Набор пациентов в несравнимое когортное клиническое исследование проводится с сентября 2019 г. и продолжается по настоящее время. Основные критерии включения: пациенты стар-

ше 18 лет с метастатической увеальной меланомой, ранее не получавшие системную терапию, с ECOG 0–1, имеющие как минимум один измеряемый очаг по критериям RECIST 1.1. Перед включением в исследование все пациенты подписали информированное согласие.

Больным назначено комбинированное лечение, включающее ИКТИ (монотерапия анти-PD-1 или комбинация анти-PD-1 + анти-CTLA-4) в сочетании с СТЛТ или с ИПП мелфаланом. Выбор монотерапии или комбинированной иммунотерапии осуществляли на усмотрение лечащего врача.

Критерии включения в группу с СТЛТ: невозможность выполнения хирургического вмешательства по поводу солитарных метастатических очагов (время от лечения первичной опухоли до появления метастатических очагов — < 5 лет/наличие нерезектабельных метастатических очагов), количество метастатических очагов не превышает трех на один орган, размеры метастатического очага не более 3 см, процедура проводилась при отсутствии или наличии медленно растущих метастатических очагов в других органах.

Критерии включения в группу с ИПП: множественное метастатическое поражение печени (< 50 %) при отсутствии или наличии медленно растущих метастатических очагов в других органах.

Стереотаксическая лучевая терапия проводилась на линейных ускорителях Varian Clinac с использованием технологий 3D-CRT/IMRT или роботизированной системы CyberKnife (Assura). Изолированная перфузия печени проводилась на базе Костромского онкологического диспансера с использованием 100 мг мелфалана в течение 60 мин.

Первичная конечная точка — шестимесячная ВБП (выживаемость без прогрессирования). Вторичные конечные точки — частота объективного ответа, частота объективного ответа по облученным очагам (для группы с СТЛТ), медиана ВБП, медиана ВБП по очагам в печени (для пациентов группы с ИПП), медиана ОВ (общей выживаемости), частота нежелательных явлений.

Оценка ответа проводилась с использованием критериев RECIST 1.1 по результатам КТ/ПЭТ-КТ с ФДГ и МРТ органов брюшной полости с в/в контрастированием каждые 9–12 нед. Статистический анализ, оценка ВБП и ОВ проводилась с использованием метода Каплана — Майера с использованием библиотеки *lifeline* (Python). Безопасность проводимой терапии оценивалась в соответствии с критериями NCI CTCAE версии 5.0, послеоперационные осложнения после ИПП по системе Clavien — Dindo.

Результаты

С сентября 2019 г. в группу СТЛТ включено 22 пациента, в группу ИПП — 23. Срез данных проведен 1 апреля 2025 года, для предварительного анализа доступны данные по 43 пациентам. Основные характеристики пациентов представлены в табл. 1.

Средний возраст в группе СТЛТ составил 56,9 года, в группе ИПП — 51,3 года. Доля мужчин ниже доли женщин в обеих группах: 28,6 против 71,4 % и 40,9 против 59,1 % соответственно. В обеих группах большинство пациентов имели неблагоприятный прогноз — медиана времени от лечения первичной опухоли до появления метастазов (медиана времени до мУМ) составила менее 2 лет. Благоприятный прогноз (время до мУМ > 5 лет/нерезектабельность метастатических очагов) имели 14 % (n = 3) пациентов в группе СТЛТ и 18 % (n=4) в группе ИПП. Метастатические очаги в печени выявлены у 18 (85,7 %) пациентов в группе СТЛТ и у всех пациентов в группе ИПП.

Молекулярно-генетическое тестирование было проведено у 3 (14 %) пациентов в группе СТЛТ и у 6 (27 %) пациентов в группе ИПП. NLA-типирование выполнено у 3 пациентов (14 %) в группе СТЛТ и у 4 (18 %) в группе ИПП.

Группа СТЛТ

В группе СТЛТ у 21 пациента суммарно облучению подверглось 26 метастатических очагов: 20 (76,9 %) в печени, 2 (7,7 %) в костях, 2 (7,7 %) в мягких тканях, по 1 (3,8 %) в легких и головном мозге. У 17 (81 %) пациентов был облучен только 1 очаг, у 3 (14 %) пациентов — 2 очага, и у 1 (5 %) — 3 очага. Оконтурирование органов риска осуществлялось в соответствии с рекомендациями ASTRO и Global Harmonization Group [7–9]. При планировании учитывались дозообъемные ограничения для органов риска в зависимости от локализации очага [10–12]. Предписание и нормирование дозы СТЛТ выполнялись согласно рекомендациям доклада ICRU 91 [13]. Рис. 1.

Медиана суммарной очаговой дозы (СОД) составила 45 Гр (диапазон — 24–54 Гр), средняя разовая очаговая доза (РОД) — 15 Гр (табл. 2). Выбор РОД и СОД при СТЛТ очагов в печени основан на современных представлениях, согласно которым биологическая эффективная доза (BED) > 100 Гр (α/β 10Гр) (для увеальной меланомы значение варьируется в пределах 2,6 и 12,1 Гр в зависимости от клеточного типа) позволяет обеспечить двухлетний локальный контроль у ≥ 90 % пациентов. При (BED) < 100 Гр (α/β 10Гр) двухлетний локальный контроль достигается только у 65–76 % пациентов [12, 14].

Таблица 1. Основные характеристики пациентов в обеих группах

	СТЛТ (n = 21)	ИПП (n = 22)
Средний возраст	56,9 года (36–71)	51,3 года (25–73)
Пол		
Мужчины	6 (28,6 %)	9 (40,9 %)
Женщины	15 (71,4 %)	13 (59,1 %)
Медиана времени до мУМ	2 года (95 % ДИ 1,5–3,6)	1,2 года (95 % ДИ 0,4–3,7)
Распространенность первичной опухоли		
T1	1 (4,8 %)	3 (13,6 %)
T2	9 (42,9 %)	3 (13,6 %)
T3	9 (42,9 %)	11 (50,0 %)
T4	2 (9,5 %)	3 (13,6 %)
Нет данных	0	2 (9,1 %)
Гистологический тип		
Эпителиоидно-клеточная	8 (38,1 %)	8 (36,4 %)
Смешанноклеточная	8 (38,1 %)	8 (36,4 %)
Веретенноклеточная	4 (19,0 %)	2 (9,1 %)
Нет данных	1 (4,8 %)	4 (18,2 %)
Вариант лечения первичной опухоли		
Энуклеация	15 (71,4 %)	13 (59,1 %)
Брахитерапия	5 (23,8 %)	5 (22,7 %)
СТЛТ	1 (4,8 %)	4 (18,2 %)
Молекулярно-генетическое тестирование	3 (14 %)	6 (27 %)
GNA11	1 (33 %)	3 (50 %)
GNAQ	1 (33 %)	1 (17 %)
SF3B1	0	1 (17 %)
EF1AX	0	1 (17 %)
Амплификация MYC	2 (67 %)	1 (17 %)
Инактивация BAP1	3 (100 %)	1 (17 %)
PTCH1	0	1 (17 %)
Моносомия хромосомы 3	0	1 (17 %)
Анализ не проводился	18 (86 %)	16 (73 %)
HLA-типирование	3 (14 %)	4 (18 %)
HLA-A*03:01	2 (67 %)	2 (50 %)
HLA-A*02:01	1 (33 %)	2 (50 %)
Анализ не проводился	18 (86 %)	18 (82 %)
Локализация очагов		
Печень	18 (85,7 %)	22 (100 %)
Легкие	4 (19,0 %)	1 (4,5 %)
Мягкие ткани	1 (4,8 %)	1 (4,5 %)
Кости	3 (14,3 %)	1 (4,5 %)
Головной мозг	1 (4,8 %)	0
Поджелудочная железа	0	1 (4,5 %)
Количество очагов (медиана)	2,7 (95 % ДИ 1,92–3,51)	19,23 (95 % ДИ 14,93–23,53)
Средний размер наибольшего очага	19,76 мм (95 % ДИ 16,40–23,12)	26,91 мм (95 % ДИ 17,71–36,11)
Варианты иммунотерапии		
Ипилимумаб + ниволумаб	7 (33,3 %)	9 (40,9 %)
Пембролизумаб	4 (19,0 %)	4 (18,2 %)
Ниволумаб	2 (9,5 %)	3 (13,6 %)
Пролголимаб	7 (33,3 %)	6 (27,3 %)
Пролголимаб + нурилимаб	1 (4,8 %)	0

Table 1. Main characteristics of patients in both groups

	SBRT (n = 21)	IHP (n = 22)
Mean age	56.9 years (36–71)	51.3 years (25–73)
Gender		
Male	6 (28.6 %)	9 (40.9 %)
Female	15 (71.4 %)	13 (59.1 %)
Median time to mUM	2 years (95 % CI 1.5–3.6)	1.2 years (95 % CI 0.4–3.7)
Primary tumor stage		
T1	1 (4.8 %)	3 (13.6 %)
T2	9 (42.9 %)	3 (13.6 %)
T3	9 (42.9 %)	11 (50.0 %)
T4	2 (9.5 %)	3 (13.6 %)
No data	0	2 (9.1 %)
Histological type		
Epithelioid cell	8 (38.1 %)	8 (36.4 %)
Mixed cell	8 (38.1 %)	8 (36.4 %)
Spindle cell	4 (19.0 %)	2 (9.1 %)
No data	1 (4.8 %)	4 (18.2 %)
Primary Tumor Treatment		
Enucleation	15 (71.4 %)	13 (59.1 %)
Brachytherapy	5 (23.8 %)	5 (22.7 %)
SBRT	1 (4.8 %)	4 (18.2 %)
Molecular genetic testing	3 (14 %)	6 (27 %)
GNA11	1 (33 %)	3 (50 %)
GNAQ	1 (33 %)	1 (17 %)
SF3B1	0	1 (17 %)
EF1AX	0	1 (17 %)
MYC amplification	2 (67 %)	1 (17 %)
BAP1 inactivation	3 (100 %)	1 (17 %)
PTCH1	0	1 (17 %)
Monosomy of chromosome 3	0	1 (17 %)
Not tested	18 (86 %)	16 (73 %)
HLA typing	3 (14 %)	4 (18 %)
HLA-A*03:01	2 (67 %)	2 (50 %)
HLA-A*02:01	1 (33 %)	2 (50 %)
Not tested	18 (86 %)	18 (82 %)
Metastatic lesions		
Liver	18 (85.7 %)	22 (100 %)
Lungs	4 (19.0 %)	1 (4.5 %)
Soft tissues	1 (4.8 %)	1 (4.5 %)
Bones	3 (14.3 %)	1 (4.5 %)
Brain	1 (4.8 %)	0
Pancreas	0	1 (4.5 %)
Number of lesions (median)	2.7 (95 % CI 1.92–3.51)	19.23 (95 % CI 14.93–23.53)
Mean size of the largest lesions	19.76 mm (95 % CI 16.40–23.12)	26.91 mm (95 % CI 17.71–36.11)
Immunotherapy regimens		
Ipilimumab + nivolumab	7 (33.3 %)	9 (40.9 %)
Pembrolizumab	4 (19.0 %)	4 (18.2 %)
Nivolumab	2 (9.5 %)	3 (13.6 %)
Prolgolimab	7 (33.3 %)	6 (27.3 %)
Prolgolimab + nurilimab	1 (4.8 %)	0

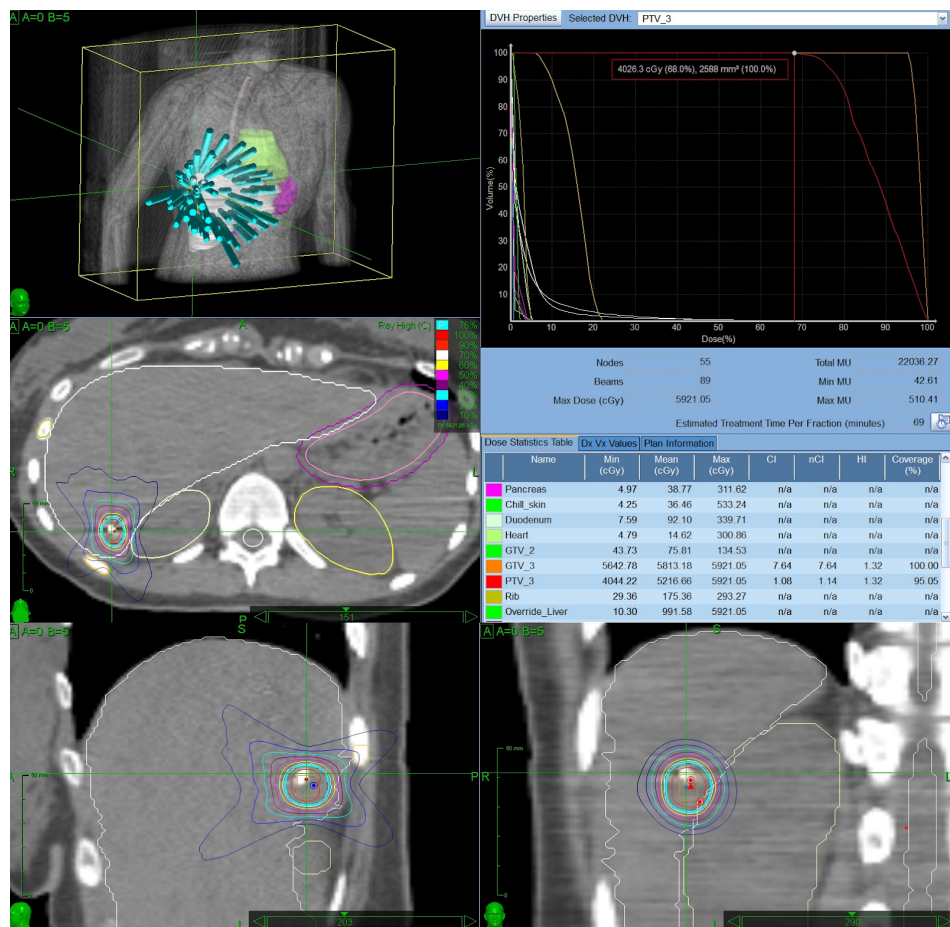


Рис. 1. Пример дозового распределения СТЛТ на аппарате CyberKnife при лечении очага в печени. Дозовое предписание 45 Гр нормировалось на 76 % изодозную линию, покрывающую 95 % планируемого объема мишени (PTV), отступ на PTV составлял 4 мм
Fig. 1. Example of SBRT dose distribution using the CyberKnife system for treating a liver lesion. The prescribed dose of 45 Gy was normalized to the 76 % isodose line covering 95 % of the planning target volume (PTV). A 4 mm margin was applied to the PTV

Таблица 2. Характеристика облученных метастатических очагов

Орган	Кол-во очагов	Средняя РОД (Гр)	Медиана СОД (Гр)	Диапазон СОД (Гр)
Печень	20	15	45	24–54
Кости	2	15	45	45
Легкие	1	12	60	60
Головной мозг	1	9	27	27
Мягкие ткани	2	8	40	40

Table 2. Characteristics of irradiated metastatic lesions

Organ	Number of lesions	Mean Single Fraction Dose (Gy)	Median Total Dose (Gy)	Total Dose range (Gy)
Liver	20	15	45	24–54
Bones	2	15	45	45
Lungs	1	12	60	60
Brain	1	9	27	27
Soft tissues	2	8	40	40

При лечении метастатических очагов в подвижных органах на аппарате CyberKnife обязательным этапом являлось маркирование очагов для обеспечения интрафракционного контроля за их движением с использованием системы компенсации респираторных движений Synchrony. Медиана времени от начала терапии ИКТИ до СТЛТ — 6 дней (диапазон: от 21 до 70 дней по-

сле иммунотерапии (ИТ); у 8 (38 %) пациентов СТЛТ проведена до начала ИТ, у двух СТЛТ — в отсроченном режиме (63 и 70 дней после начала иммунотерапии) ввиду технических сложностей при предлучевой подготовке пациентов. Статистически значимых различий в назначении СТЛТ до или после начала ИКТИ не отмечено (для ВБП *log-rank* *p* = 0,97; для ОБ *log-rank* *p* = 0,2).

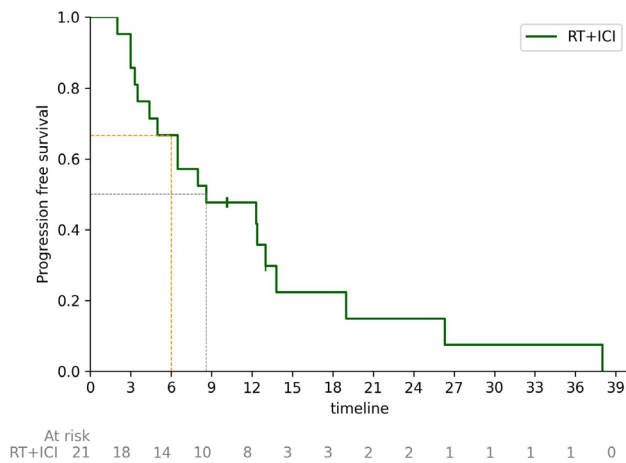


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования пациентов в группе СЛТ
Fig. 2. PFS in the SBRT group

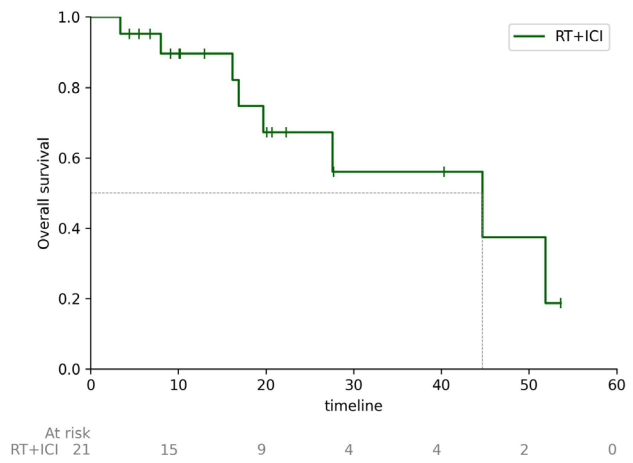


Рис. 3. Общая выживаемость пациентов в Группе СЛТ
Fig. 3. OS in the SBRT group

Оценка эффективности СЛТ осуществлялась преимущественно по данным МРТ с использованием последовательности T1WI 3D-GRE (LAVA) с контрастным усилением. Контрольное МРТ-исследование сопоставлялось с топометрическим сканированием, выполненным непосредственно в процессе предлучевой подготовки. Частота объективного ответа (ЧОО) составила 42,8 % (2 полных, 7 частичных ответов); ЧОО по облученным очагам — 52,4 % (11 очагов: 2 полных, 9 частичных) (табл. 3).

Шестимесячная ВБП составила 66,7 % (95 ДИ 42,5–82,5), медиана ВБП — 8,6 мес. (95 % ДИ 4,4–13,8), медиана ОВ — 44,7 мес. (95 % ДИ 16,9 — НД) при медиане наблюдения 16,9 мес. Рис. 2–3.

Группа ИПП

ИПП проведена у 21 из 22 (95 %) пациентов, у одного пациента после начала терапии

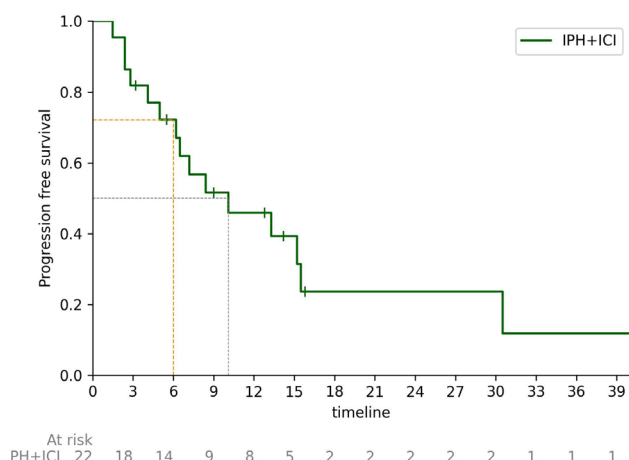


Рис. 4. Выживаемость без прогрессирования пациентов в группе ИПП
Fig. 4. PFS in the IHP group

ИКТИ зарегистрировано прогрессирование заболевания и объем поражения печени составил более 50 %. Медиана времени от начала терапии ИКТИ до ИПП — 34 дня (диапазон: 41 день до — 151 день после); у 5 (23 %) пациентов иммунотерапия начата после ИПП. У 1 пациента ИПП проведена через 151 день из-за развившегося аутоиммунного рефрактерного гепатита 3-й степени. Статистически значимых различий в проведении ИПП до или после начала терапии ИКТИ не отмечено (для ВБП *log-rank* $p = 0,74$; для ОВ *log-rank* $p = 0,81$).

ЧОО составила 45 % (2 полных, 8 частичных ответов), 36 % (8 пациентов) имели стабилизацию заболевания (табл. 3).

Шестимесячная ВБП составила 72 % (95 % ДИ 48–86), медиана ВБП — 10,1 мес. (95 % ДИ 5,0–15,5), медиана ВБП по метастатическим очагам в печени — 10,1 мес. (95 % ДИ 6,2–30,5). Медиана ОВ не достигнута (95 % ДИ 14,6–НД) при медиане наблюдения 12,8 мес. Рис. 4–5.

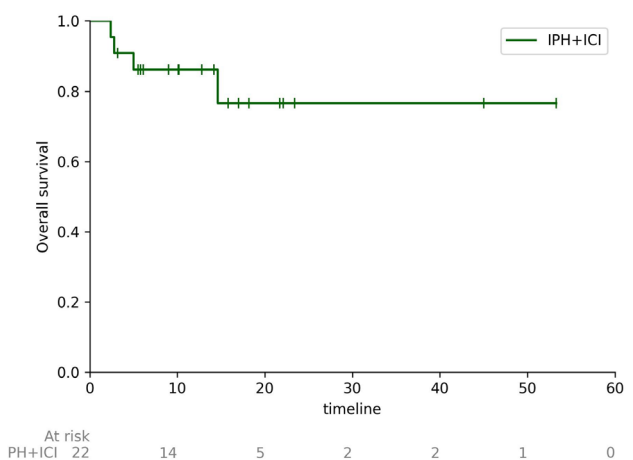


Рис. 5. Общая выживаемость пациентов в группе ИПП
Fig. 5. OS in the IHP group

Безопасность комбинированных подходов

В группе СЛТ нежелательные НЯ любой степени зарегистрированы у 14 из 21 (66,7 %) пациентов, НЯ 3–4-й степени — у 3 (14,3 %). Наиболее частые иммуноопосредованные НЯ: гипотиреоз (24 %), аутоиммунный гепатит (14,3 %), сыпь (9,5 %). Транзиторное повышение трансаминаз (АЛТ/АСТ) наблюдалось у 5 (23,8 %) пациентов, которое, вероятно, было связано с проведенной СЛТ очагов в печени, разрешилось самостоятельно и не требовало назначения глюкокортикостероидов. Явлений классического радиоиндуцированного поражения печени отмечено не было [15]. Терапия ИКТИ прекращена у 3 (14,3 %) пациентов из-за развившихся иммуноопосредованных НЯ.

В группе ИПП НЯ любой степени были зарегистрированы у 100 % пациентов, осложнения 3–5-й степеней тяжести наблюдались у 45,5 %

пациентов. НЯ 5-й степени (летальные) зарегистрированы у 2 (9,1 %) пациентов: инфекционное осложнение в послеоперационном периоде и полиорганная недостаточность.

Наиболее частые иммуноопосредованные НЯ: аутоиммунный гепатит (13,6 %), гипотиреоз (13,6 %) и кожные реакции (13,6 %), включая сыпь, узловую эритему и обострение псориаза. Осложнения, связанные с ИПП: транзиторное повышение АЛТ/АСТ (100 %), анемия (85,7 %). Большинство осложнений были контролируемы, терапия ИКТИ прекращена только у 3 (13,6 %) пациентов по причине развития иммуноопосредованных НЯ.

По классификации послеоперационных осложнений Clavien — Dindo (n = 21), 61,9 % пациентов не имеют осложнений (0 степень), 14,3 % — I степень, 4,8 % — II степень, 9,5 % — IIIa степень, 9,5 % — V степень (летальные).

Таблица 3. Результаты

	СЛТ (n = 21)		ИПП (n = 22)
ЧОО	42,8 %		45 %
ЧОО по облученным очагам	52,4 %		—
	Ответ по облученным очагам	Наилучший общий ответ	Наилучший общий ответ
ПО (полный ответ)	2 (9,5 %)	2 (9,5 %)	2 (9 %)
ЧО (частичный ответ)	9 (42,9 %)	7 (33,3 %)	8 (36 %)
СБ (стабилизация)	7 (33,3 %)	6 (28,6 %)	8 (36 %)
ПБ (прогрессирование)	3 (14,3 %)	6 (28,6 %)	4 (18 %)
Шестимесячная ВБП	66,7 % (95 % ДИ 42,5–82,5)		72 % (95 % ДИ 48–86)
Медиана ВБП	8,6 мес (95 % ДИ 4,4–13,8)		10,1 мес (95 % ДИ 5,0–15,5)
Медиана ВБП по печени	—		10,1 мес (95 % ДИ 6,2–30,5)
Медиана ОВ	44,7 мес (95 % ДИ 16,9–НД)		Не достигнута (95 % ДИ 14,6–НД)
НЯ 1–5-й степени	66,7 %		100 %
НЯ 3–5-й степени	14,3 %		45,5 %

Table 3. Outcomes

	SBRT (n = 21)		IHP (n = 22)
ORR	42.8 %		45 %
ORR of irradiated lesions	52.4 %		—
	Response of irradiated lesions	Best overall response	Best overall response
CR (complete response)	2 (9.5 %)	2 (9.5 %)	2 (9 %)
PR (partial response)	9 (42.9 %)	7 (33.3 %)	8 (36 %)
SD (stable disease)	7 (33.3 %)	6 (28.6 %)	8 (36 %)
PD (progression disease)	3 (14.3 %)	6 (28.6 %)	4 (18 %)
6-month PFS	66.7 % (95 % CI 42.5–82.5)		72 % (95 % CI 48–86)
Median PFS	8.6 months (95 % CI 4.4–13.8)		10.1 months (95 % CI 5.0–15.5)
Median PFS for the liver	—		10.1 months (95 % CI 6.2–30.5)
Median OS	44.7 months (95 % CI 16.9–NR)		Not estimated (95 % CI 14.6–NE)
Grade 1–5 AE	66.7 %		100 %
Grade 3–5 AE	14.3 %		45.5 %

Обсуждение

Полученные результаты продемонстрировали перспективность назначения терапии ИКТИ в сочетании с СТЛТ или ИПП мелфаланом.

В двух наиболее крупных клинических исследованиях II фазы по изучению комбинированной иммунотерапии (CA184-187 и GEM-1402) ипилимумабом с ниволумабом частота объективного ответа не превышала 18 %. В нашем клиническом исследовании ЧОО достигла 42,8 % в группе СТЛТ и 45 % в группе ИПП. Аналогично шестимесячная ВБП в нашей работе составила 66,7 и 72 % соответственно, тогда как в исследованиях с комбинированной иммунотерапией она не превышала 28,8 %. Медиана ВБП — 3 мес. против 8,6 и 10,1 мес., медиана ОВ — 15 против 44,7 мес., в группе ИПП медиана ОВ не была достигнута. Полученные результаты существенно превосходят данные литературы по использованию комбинации ингибиторов контрольных точек иммунитета несмотря на то, что данную схему терапии получили только 38,1 % пациентов в группе СТЛТ и 40,9 % — в группе с ИПП [16, 17].

В нашем исследовании не было статистически значимых различий при сравнении комбинированной иммунотерапии (анти-PD1+анти-CTLA4) с монотерапией анти-PD1. В группе СТЛТ медиана ВБП составила 9,8 против 8,6 мес. для анти-PD1 ($p = 0,46$), медиана ОВ — 51,9 против 27,6 мес. ($\log\text{-rank } p = 0,36$) соответственно. В группе ИПП — 8,4 против 10,1 мес. для анти-PD1 ($\log\text{-rank } p = 0,29$), что, вероятно, связано с малой медианой наблюдения. Медианы ОВ не достигнуты в обеих группах.

В ретроспективном исследовании Grynberg S. et al. (2022) 9 пациентам на фоне терапии ИКТИ проведена лучевая терапия (группа А), 29 пациентам выполнена только иммунотерапия (группа Б). ЧОО составила 44 % в группе А против 10 % в группе Б ($p = 0,004$) [4]. Результаты сопоставимы с этими данными (ЧОО 42,8 % в группе СТЛТ). Это свидетельствует о том, что группе пациентов при невозможности проведения хирургии или неблагоприятном прогнозе, возможно, рассматривать проведение лучевой терапии с иммунотерапией.

Медиана ВБП в исследовании Grynberg составила 22 мес. в группе А против 3 мес. в группе Б, ($OR = 0,37$; $p = 0,036$). Однако медиана ВБП в группе СТЛТ в нашем исследовании (8,6 мес.) значительно ниже, чем в группе А, что может быть связано с меньшим количеством пациентов, получавших комбинированную иммунотерапию (38,1 % в нашем исследовании против 78 % в исследовании Grynberg), а также с использованием критериев iRECIST в их работе.

Медиана ОВ также была больше в группе А 26 против 7,5 мес. в группе Б. ($OR = 0,34$; $p = 0,03$). Полученные же данные по общей выживаемости (44,7 мес.) значительно выше, что, вероятно, связано с малой медианой наблюдения (16,9 мес.) и включением пациентов с ограниченным числом метастатических очагов.

НЯ 3–4-й степени в исследовании Grynberg составила 33 % по сравнению с 14,3 % в нашем исследовании, что, возможно, обусловлено большим количеством пациентов, получивших комбинированную иммунотерапию — 78 против 38,1 %.

В исследовании SCANDIUM II Ib фазы впервые изучалась комбинация ИПП и комбинированной иммунотерапии ипилимумабом и ниволумабом. В него включено 18 пациентов с метастатической увеальной меланомой — по 9 пациентов в группу комбинированной иммунотерапии до проведения ИПП (А) и после проведения ИПП (Б) [5].

Частота объективного ответа составила 57 % в группе В и 22 % в группе А. Медиана ВБП в группе В составила 11,8 мес. (95 % ДИ 8,0–15,6) и 6 мес. (95 % ДИ 5,5–6,5) в группе А. В нашем исследовании результаты (ЧОО 45 %, медиана ВБП — 10,1 мес.) несколько ниже, что может быть связано с тем, что только 40,9 % пациентов группы ИПП получили комбинированную иммунотерапию, в то время как в SCANDIUM II все пациенты (100 %) получили ипилимумаб и ниволумаб в комбинации.

R. Olofsson Bagge et al. пришли к выводу, что назначение терапии ИКТИ до проведения ИПП не дает преимуществ ни в эффективности, ни в безопасности. В нашем исследовании лишь 1 пациенту не было возможности провести запланированную процедуру ИПП из-за прогрессирования заболевания, в то время как в работе SCANDIUM II у 2 пациентов ИПП не была выполнена из-за развившихся нежелательных явлений. В нашем исследовании большая часть пациентов (77 %) получила иммунотерапию до ИПП, и медиана ВБП составила 13,3 против 7,2 мес. для пациентов, получивших терапию ИКТИ после ИПП ($\log\text{-rank } p = 0,74$). Различия статистически не значимы, поэтому роль назначения иммунотерапии до ИПП в настоящий момент не ясна.

Частота нежелательных явлений 3–4-й степени в исследовании SCANDIUM II также была значительно выше, чем в нашей работе — 89 против 45 %, что также связано с использованием только комбинированной иммунотерапии.

Основные ограничения нашего исследования — малый размер выборки, медиана наблюдения — 16,9 мес., и наблюдательный характер исследования.

Заключение

Полученные результаты демонстрируют высокую эффективность и удовлетворительную переносимость при использовании терапии ИКТИ в сочетании с СТЛТ или ИПП для пациентов с мУМ. Предварительные данные клинического исследования предполагают превосходство комбинированных подходов по сравнению с рутинным применением ингибиторов контрольных точек иммунитета у пациентов с метастатической увеальной меланомой при различном объеме метастатического поражения. Однако, учитывая наблюдательный характер нашей работы, для подтверждения данных результатов необходимы дальнейшие исследования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Все процедуры с вовлечением больных были проведены в соответствии с Хельсинкской декларацией по правам человека в редакции 2013 г. Проведение данной работы одобрено этическим комитетом НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина МЗ РФ, протокол № 10 от 30.10.2024. Все больные подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

All procedures involving human participants were conducted in accordance with the ethical standards of the 2013 version of the Declaration of Helsinki. This study was approved by the Ethics Committee of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology (Protocol No. 10, October 30, 2024). All patients gave written informed consent to participate in the study.

Финансирование

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Funding

The study was performed without external funding.

Участие авторов

Магомедова З.Р. — ведение пациентов, сбор и обработка материала, написание текста статьи;
Назарова В.В., Орлова К.В. — ведение пациентов, написание текста статьи, научное редактирование;
Азарова Е.А. — ведение пациентов, сбор и обработка материала;
Романов Д.С., Москаленко Р.В., Файзуллин Р.Р. — проведение лучевой терапии, написание текста статьи, научное редактирование;
Унгурян В.М. — оперативное лечение пациентов, научное редактирование;
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. — contributed to patient management, collection and processing of material, and writing the manuscript.

Nazarova V.V. and Orlova K.V. — were involved in patient management, manuscript writing, and scientific editing.

Azarova E.A. — participated in patient management as well as the collection and processing of material.

Romanov D.S., Moskalenko R.V., and Fayzullin R.R. — performed radiation therapy, contributed to manuscript writing, and participated in scientific editing.

Unguryan V.M. — carried out surgical treatment of patients and provided scientific editing.

Demidov L.V. — was responsible for scientific editing.

All authors have approved the final version of the article before publication, agreed to assume responsibility for all aspects of the work, implying proper review and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Spagnolo F., Caltabiano G., Queirolo P. Uveal melanoma. *Cancer Treat Rev.* 2012; 38(5): 549–53.-DOI: 10.1016/j.ctrv.2012.01.002.-URL: [https://www.cancertreatmentreviews.com/article/S0305-7372\(12\)00003-5/fulltext](https://www.cancertreatmentreviews.com/article/S0305-7372(12)00003-5/fulltext).
2. Bol K.F., Ellebaek E., Hoejberg L., et al. Real-world impact of immune checkpoint inhibitors in metastatic uveal melanoma. *Cancers (Basel)*. 2019; 11(10): 1489.-DOI: 10.3390/cancers11101489.-URL: <https://www.mdpi.com/2072-6694/11/10/1489>.
3. Nathan P., Hassel J.C., Rutkowski P., et al. Overall survival benefit with tebentafusp in metastatic uveal melanoma. *New England Journal of Medicine*. 2021; 385 (13): 1196–206.-DOI: 10.1056/NEJMoa2103485.-URL: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2103485>.
4. 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.-DOI: 10.1177/17588359221131521.-URL: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/17588359221131521>.
5. Olofsson Bagge R., Nelson A., Shafazand A., et al. A phase Ib randomized multicenter trial of isolated hepatic perfusion in combination with ipilimumab and nivolumab for uveal melanoma metastases (SCANDIUM II trial). *ESMO Open*. 2024; 9(7): 103623.-DOI: 10.1016/j.esmoop.2024.103623.-URL: [https://www.esmoopen.com/article/S2059-7029\(24\)01392-9/fulltext](https://www.esmoopen.com/article/S2059-7029(24)01392-9/fulltext).
6. Nazarova V.V., Orlova K.V., Magomedova Z.R., et al. Combined stereotactic radiation therapy and immunotherapy for metastatic uveal melanoma. *Front Oncol*. 2025; 15.-DOI: 10.3389/fonc.2025.1567504.-URL: <https://www.frontiersin.org/journals/oncology/articles/10.3389/fonc.2025.1567504/full>.
7. Jabbour S.K., Hashem S.A., Bosch W., et al. Upper abdominal normal organ contouring guidelines and atlas: A Radiation Therapy Oncology Group consensus. *Pract Radiat Oncol*. 2014; 4(2): 82–9.-DOI: 10.1016/j.pro.2013.06.004.-URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1879850013002622>.
8. Kong F.M. (Spring), Ritter T., Quint D.J., et al. Consideration of dose limits for organs at risk of thoracic radiotherapy: atlas for lung, proximal bronchial tree, esophagus, spinal cord, ribs, and brachial plexus. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2011; 81 (5): 1442–57.-DOI: 10.1016/j.ijrobp.2010.07.1977.-URL: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0360301610029512>.
9. Mir R., Kelly S.M., Xiao Y., et al. Organ at risk delineation for radiation therapy clinical trials: Global Harmonization Group consensus guidelines. *Radiotherapy and Oncology*.

- 2020; 150: 30–9.-DOI: 10.1016/j.radonc.2020.05.038.-URL: <https://doi.org/10.1016/j.radonc.2020.05.038>.
10. Benedict S.H., Yenice K.M., Followill D., et al. Stereotactic body radiation therapy: The report of AAPM Task Group 101. *Med Phys.* 2010; 37(8): 4078–101.-DOI: 10.1118/1.3438081.-URL: <https://doi.org/10.1118/1.3438081>.
 11. Bisello S., Cilla S., Benini A., et al. Dose–Volume Constraints for Organs At Risk in Radiotherapy (CORSAIR): An “all-in-one” multicenter–multidisciplinary practical summary. *Current Oncology.* 2022; 29(10): 7021–50.-DOI: 10.3390/curroncol29100552.-URL: <https://doi.org/10.3390/curroncol29100552>.
 12. Grimm J., Marks L.B., Jackson A., et al. High dose per fraction, hypofractionated treatment effects in the clinic (HyTEC): An overview. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2021; 110(1): 1–10. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2021.02.042.-URL: [https://www.redjournal.org/article/S0360-3016\(20\)34538-7/fulltext](https://www.redjournal.org/article/S0360-3016(20)34538-7/fulltext).
 13. Wilke L., Andratschke N., Blanck O., et al. ICRU report 91 on prescribing, recording, and reporting of stereotactic treatments with small photon beams. *Strahlentherapie und Onkologie.* 2019;195 (3): 193–8.-DOI: 10.1007/s00066-018-1416-x.-URL: <https://doi.org/10.1007/s00066-018-1416-x>.
 14. Calipel A., Lux A. laure, Guérin S., et al. Differential radiosensitivity of uveal melanoma cell lines after x-rays or carbon ions radiation. *Investigative Ophthalmology & Visual Science.* 2015; 56(5): 3085.-DOI: 10.1167/iov.14-16284.-URL: <https://iovs.arvojournals.org/article.aspx?articleid=2295050>.
 15. Pan C.C., Kavanagh B.D., Dawson L.A., et al. Radiation-associated liver injury. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010; 76(3): S94–100.-DOI: 10.1016/j.ijrobp.2009.06.092.-URL: <https://doi.org/10.1016/j.ijrobp.2009.06.092>.
 16. 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). *Journal of Clinical Oncology.* 2021; 39(6): 586–98.-DOI: 10.1200/JCO.20.00550.-URL: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.20.00550>.
 17. Pelster M.S., Gruschus S.K., Bassett R., et al. Nivolumab and ipilimumab in metastatic uveal melanoma: Results from a single-arm phase II study. *Journal of Clinical Oncology.* 2021; 39(6): 599–607.-DOI: 10.1200/JCO.20.00605.-URL: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.20.00605>.

Поступила в редакцию / Received / 03.06.2025

Прошла рецензирование / Reviewed / 18.06.2025

Принята к печати / Accepted for publication / 19.06.2025

Сведения об авторах / Author 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>.
 Екатерина Андреевна Азарова / Ekaterina A. Azarova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8416-3867>.
 Владимир Михайлович Унгуриян / Vladimir M. Unguryan / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2094-0596>.
 Денис Сергеевич Романов / Denis S. Romanov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-3942-4102>.
 Роман Владимирович Москаленко / Roman V. Moskalenko / ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0004-4997-5826>.
 Рафаэль Ринатович Файзуллин / Rafael R. Fayzullin / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-3351-1195>.
 Оксана Петровна Трофимова / Oksana P. Trofimova / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-7204-370X>.
 Лев Вадимович Демидов / Lev V. Demidov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8562-6082>.

