

Отдаленные результаты применения локальной терапии метастазов меланомы хориоидеи в печени

© И.Ю. ЖЕРКО, П.Д. ДЕМЕШКО, Л.В. НАУМЕНКО, С.А. КРАСНЫЙ

ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова», Минск, Республика Беларусь

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценить эффективность лечения метастатической меланомы хориоидеи в ретроспективном моноцентровом исследовании.

Материал и методы. Материалом для анализа послужили данные 92 пациентов с диагнозом меланомы хориоидеи и системным прогрессированием заболевания. Специальные методы лечения метастатической меланомы хориоидеи включали химиотерапию, иммунотерапию интерлейкином-2. Терапия метастазов в печени включала химиоэмболизацию печеночной артерии, хирургическое удаление очагов поражения. Анализировались 1-, 3-, 5- и 10-летняя скорректированная выживаемость пациентов, а также влияние категории T, вида лечения и наличия метастазов в печени на показатели выживаемости.

Результаты. Среди всех пациентов, включенных в исследование, изолированное поражение печени наблюдалось в 47,8% случаев. При этом локальная терапия была применена в 10 случаях. Выявлено статистически значимое снижение риска смерти при проведении локальной терапии метастазов в печени (ОР 0,19, 95% ДИ 0,04—0,8; $p=0,03$). Медиана скорректированной выживаемости при применении любого из методов локальной терапии метастазов в печени составила 26 мес (95% ДИ 15,0—52,0), при специальном лечении без локальной терапии — 11 мес (95% ДИ 7,2—14,7; $p=0,02$).

Заключение. С помощью многофакторного регрессионного анализа выявлено статистически значимое снижение риска смерти от метастатической меланомы хориоидеи в случае применения локальных методов лечения метастазов в печени (ОР 0,19, 95% ДИ 0,04—0,8; $p=0,03$).

Ключевые слова: меланома хориоидеи, метастазы в печени, локальная терапия, анализ выживаемости, факторы риска.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Жерко И.Ю. — <https://orcid.org/0000-0002-5134-3666>

Демешко П.Д. — <https://orcid.org/0000-0002-1324-3656>

Науменко Л.В. — <https://orcid.org/0000-0002-1875-9176>

Красный С.А. — <https://orcid.org/0000-0003-3244-5664>

Автор, ответственный за переписку: Жерко И.Ю. — e-mail: zherko.irina@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Жерко И.Ю., Демешко П.Д., Науменко Л.В., Красный С.А. Отдаленные результаты применения локальной терапии метастазов меланомы хориоидеи в печени. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2023;12(2):5–10. <https://doi.org/10.17116/onkolog2023120215>

Long-term results of local therapy for choroidal melanoma liver metastases

© I.Yu. ZHERKO, P.D. DEMESHKO, L.V. NAUMENKO, S.A. KRASNY

N.N. Alexandrov Republican Research and Practical Center for Oncology and Medical Radiology, Minsk, Republic of Belarus

ABSTRACT

Objective. To evaluate the efficiency of treatment for metastatic choroidal melanoma in a monocenter retrospective study.

Material and methods. Data on 92 patients diagnosed with choroidal melanoma and its systemic progression served as the material for analysis. The special treatments of metastatic choroidal melanoma included chemotherapy and interleukin-2 immunotherapy. Therapy for liver metastases involved hepatic artery chemoembolization and surgical lesion removal. The investigators analyzed 1-, 3-, 5-, and 10-year adjusted survival rates in the patients, as well as the impact of T category, the type of treatment, and the presence of liver metastases on survival rates.

Results. Among all the patients included in the study, 47.8% were observed to have isolated liver damage. At the same time, local therapy was used in 10 cases. There was a statistically significant reduction in the risk of death with local therapy for liver metastases (RR 0.19, 95% CI 0.04—0.8; $p=0.03$). The median adjusted survival was 26 months (95% CI 15.0—52.0) for any of the local therapy options for liver metastases and 11 months (95% CI 7.2—14.7; $p=0.02$) for special treatment without local therapy.

Conclusion. Multivariate regression analysis revealed a statistically significant reduction in the risk of death from metastatic choroidal melanoma with local treatments for liver metastases (RR 0.19, 95% CI 0.04—0.8, $p=0.03$).

Keywords: choroidal melanoma, liver metastases, local therapy, survival analysis, risk factors.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Zherko I.Yu. — <https://orcid.org/0000-0002-5134-3666>

Demeshko P.D. — <https://orcid.org/0000-0002-1324-3656>

Naumenko L.V. — <https://orcid.org/0000-0002-1875-9176>

Krasny S.A. — <https://orcid.org/0000-0003-3244-5664>

Corresponding author: Zherko I.Yu. — e-mail: zherko.irina@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Zherko IYu, Demeshko PD, Naumenko LV, Krasny SA. Long-term results of local therapy for choroidal melanoma liver metastases. *P.A. Herzen Journal of Oncology = Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gertsena*. 2023;12(2):5–10. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/onkolog2023120215>

Эффективных режимов лекарственной терапии метастатической меланомы хориоидеи (МХ) на сегодняшний день не существует [1], поэтому, согласно рекомендациям Национальной онкологической сети США (National Comprehensive Cancer Network), предпочтительным является включение данной группы пациентов в клинические исследования [2].

Схемы химиотерапии не отличаются от таковых при лечении метастатической меланомы кожи и включают применение дакарбазина, темозоломида, цисплатина, бендамустина. Однако такой подход клинически оказывается малоэффективным [3–5]. Таргетные препараты, в частности МЕК-ингибиторы, также не показали значимого увеличения выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости пациентов с метастатической МХ [6]. МХ характеризуется низкой мутационной нагрузкой и малым количеством неоантигенов, из-за чего иммунотерапия ингибиторами контрольных точек не так эффективна, как при меланоме кожи [7–9].

В то же время публикуются сообщения о клинической пользе локальной терапии в случае олигометастатического поражения. Поскольку чаще всего в процесс вовлекается печень, используются следующие методы терапии: радиочастотная абляция, химиоэмболизация печеночной артерии, резекция печени [10]. Подобные исследования позволяют включать локальную терапию метастазов в печени в качестве первого метода лечения при изолированном ее поражении в национальные клинические рекомендации некоторых стран [11]. В лечении распространенного метастатического поражения в большинстве рекомендаций предпочтение в первой линии отдается комбинированной иммунотерапии ингибиторами контрольных точек [12].

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

Цель исследования — оценка эффективности лечения метастатической меланомы хориоидеи в ретроспективном моноцентровом исследовании.

Материал и методы

Материалом для анализа послужили данные 92 пациентов с диагнозом меланомы хориоидеи и системным прогрессированием заболевания (метастазированием), зарегистрированным в период с 2006 по 2015 г.

В анализ включались пациенты вне зависимости от метода лечения первичной опухоли. *Критериями исключения* были метастатическое поражение головного мозга, множественное билобарное поражение печени.

Специальные методы лечения метастатической МХ: химиотерапия, иммунотерапия интерлейкином-2. Терапия метастазов в печени включала химиоэмболизацию пе-

ченочной артерии (ХЭПА), хирургическое удаление очагов поражения.

Показания к проведению ХЭПА: изолированное метастатическое поражение печени, наличие одного метастаза с наибольшим диаметром до 5 см и не более 3 метастазов с наибольшим диаметром до 3 см [13].

Противопоказания включали множественное, в том числе билобарное поражение печени, класс С по шкале Чайлд—Пью, наличие печеночной недостаточности, ожидаемая продолжительность жизни менее 3 мес [13].

Анализировались 1-, 3-, 5- и 10-летняя скорректированная выживаемость пациентов, а также влияние категории Т, вида лечения и наличия метастазов в печени на показатели выживаемости. За начало наблюдения принималась дата регистрации отдаленных метастазов, а дата завершения исследования — 29 декабря 2020 г.

В качестве события при расчете скорректированной выживаемости принимали факт смерти от МХ. Наблюдение считалось цензурируемым в случаях, если к моменту его завершения пациент был жив, умер от другой причины или выбыл из-под наблюдения, и получить достоверную информацию о дальнейшей его судьбе не представлялось возможным.

Для оценки совместного влияния потенциальных факторов риска на выживаемость использовался регрессионный анализ. В анализе применялась непараметрическая модель пропорциональных рисков Кокса. Вычислялись величины относительного риска (ОР), их 95% доверительный интервал (ДИ) и статистические значимости. Переменные со значением $p < 0,1$ включались в многофакторный анализ. Сравнение групп по количественным и качественным порядковым признакам осуществлялось с помощью критерия *U* Манна—Уитни. Сравнение групп по качественным номинальным и бинарным признакам проводилось по критерию χ^2 Пирсона. В исследовании был принят уровень значимости $p = 0,05$. Статистический анализ выполнен с использованием программ Statistica V.10. и SPSS v.16.

Клинико-демографическая характеристика лиц, включенных в исследование, приведена в **табл. 1**.

Результаты

Среди всех пациентов, включенных в исследование, изолированное поражение печени наблюдалось в 47,8% случаев. При этом локальная терапия была применена в 10 случаях (**табл. 2**), из них ХЭПА — в 8, резекция печени — в 2.

За период наблюдения иммунотерапия была проведена в 15 случаях: в 7 — в комбинации с дакарбазином, в 3 — с дакарбазином и цисплатином, в 3 — с дакарбазином, цисплатином и винкристином, в 1 — с винбластином и в 1 — самостоятельно.

Таргетная терапия не применялась в силу отсутствия в когорте опухолей, несущих BRAF-мутацию.

Медиана наблюдения в общей когорте составила 124 мес. Медиана скорректированной выживаемости была 10 мес (95% ДИ 7,3–12,7). Показатели 1-, 3- и 5-летней выживаемости в общей когорте составили 41,7±4,7, 17,1±3,6 и 11,4±3,1% соответственно.

По результатам однофакторного регрессионного анализа статистически значимое влияние на скорректированную выживаемость оказывали локальная терапия метастазов в печени (ОР 0,4, 95% ДИ 0,2–0,9; $p=0,03$), химиоте-

рапия (ОР 2,04, 95% ДИ 1,25–3,32; $p=0,004$). Проведение иммунотерапии при однофакторном анализе статистически незначимо уменьшало риск смерти (ОР 0,84, 95% ДИ 0,38–1,8; $p=0,6$) (табл. 3).

Переменные со значением $p<0,1$ включались в многофакторный анализ. Было выявлено статистически значимое снижение риска смерти при проведении локальной терапии метастазов в печени (ОР 0,19, 95% ДИ 0,04–0,8; $p=0,03$), а также статистически незначимое снижение риска смерти при проведении химиотерапии (ОР 0,4, 95% ДИ 0,1–1,8; $p=0,25$) (табл. 4).

Медиана скорректированной выживаемости при применении любого из методов локальной терапии метастазов в печени составила 26 мес (95% ДИ 15,0–52,0), при специальном лечении без локальной терапии — 11 мес (95% ДИ 7,2–14,7); $p=0,02$. При этом 1-, 3- и 5- и 10-летняя выживаемость пациентов сравниваемых групп приведена в табл. 5 и на рисунке.

Таблица 1. Клинико-демографическая характеристика пациентов ($n=92$), включенных в исследование

Table 1. Clinical and demographic characteristics of patients ($n=92$) included in the study

| Признак | Значение |
|--|------------|
| Пол: | |
| мужской | 32 (34,8%) |
| женский | 60 (65,2%) |
| Возраст, годы | 56,8±13,2 |
| Категория Т: | |
| T1 | 5 (5,4%) |
| T2 | 43 (46,7%) |
| T3 | 36 (39,1%) |
| T4 | 8 (8,2%) |
| Проведенное лечение: | |
| локальная терапия метастазов в печени | 10 (10,8%) |
| химиоиммунотерапия | 15 (16,3%) |
| Изолированное метастатическое поражение печени | 44 (47,8%) |

Обсуждение

В литературе рассматриваются следующие неблагоприятные прогностические факторы в отношении общей выживаемости: ECOG-статус >1 , мужской пол, повышенный уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аспаратамино-трансферазы и аланинаминотрансферазы, диаметр метастазов в печени >3 см и возраст старше 65 лет [14]. При этом установлено, что уровень ЛДГ и максимальный диаметр наибольшего метастаза в печени не могут быть эффектив-

Таблица 2. Клинико-демографическая характеристика пациентов, получавших локальную терапию метастазов в печени и любое другое специальное лечение

Table 2. Clinical and demographic characteristics of patients receiving local therapy for liver metastases and any other special treatment

| Признак | Специальное лечение без локальной терапии метастазов в печени | Локальная терапия метастазов в печени | p |
|--|---|---------------------------------------|-------|
| Число больных | 34 | 10 | |
| Пол: | | | |
| мужской | 12 (35,2%) | 4 (40,0%) | 0,268 |
| Возраст, годы | 57,2±12,88 | 55,64±14,52 | 0,729 |
| Категория Т: | | | 0,322 |
| T2 | 13 (38,2%) | 6 (60,0%) | |
| T3 | 19 (55,8%) | 2 (20,0%) | |
| T4 | 2 (3,1%) | 2 (20,0%) | |
| Диаметр наибольшего метастаза в печени, мм | 47,3±25,9 | 52,0±19,2 | 0,186 |
| Количество метастазов (Me) | 1 | 1 | 0,23 |

Таблица 3. Результаты однофакторного регрессионного анализа Кокса для оценки влияния факторов на выживаемость пациентов с метастатической МХ

Table 3. Results of univariate Cox regression analysis to assess the influence of factors on the survival of patients with metastatic choroidal melanoma (CM)

| Фактор | ОР | 95% ДИ | p |
|-------------------------------|------|-----------|-------|
| Категория Т (Т2 против Т1) | 0,44 | 0,2–1,2 | 0,4 |
| Категория Т (Т3 против Т1) | 0,49 | 0,2–1,6 | 0,4 |
| Терапия метастазов в печени | 0,4 | 0,2–0,9 | 0,03 |
| Иммунотерапия (интерлейкин-2) | 0,84 | 0,38–1,8 | 0,5 |
| Химиотерапия | 2,04 | 1,25–3,32 | 0,004 |

Таблица 4. Результаты многофакторного регрессионного анализа Кокса для оценки влияния факторов на выживаемость пациентов с метастатической МХ**Table 4.** Results of multivariate Cox regression analysis to assess the influence of factors on the survival of patients with metastatic CM

| Фактор | ОР | 95% ДИ | p |
|---------------------------------------|------|----------|------|
| Локальная терапия метастазов в печени | 0,19 | 0,04—0,8 | 0,04 |
| Химиотерапия | 0,4 | 0,1—1,8 | 0,25 |

Таблица 5. Показатели скорректированной выживаемости пациентов с метастатической меланомой хориоидеи после специального лечения, включавшего локальную терапию метастазов в печени**Table 5.** Adjusted survival rates in patients with metastatic choroidal melanoma after special treatment including local therapy for liver metastases

| Лечение | Показатель скорректированной выживаемости, % | | | p |
|---|--|-----------|-----------|------|
| | 1-летняя | 3-летняя | 5-летняя | |
| Без локальной терапии метастазов в печени | 41,2±8,8 | 5,9±4,1 | 5,9±4,1 | 0,02 |
| Локальная терапия метастазов в печени | 90,0±9,5 | 40,2±15,5 | 30,8±14,5 | 0,02 |

ными прогностическими маркерами в случае применения локальной терапии метастазов в печени [15].

В нашем исследовании выявлено статистически значимое уменьшение риска при применении методов локального лечения метастазов в печени, что согласуется с данными литературы [16].

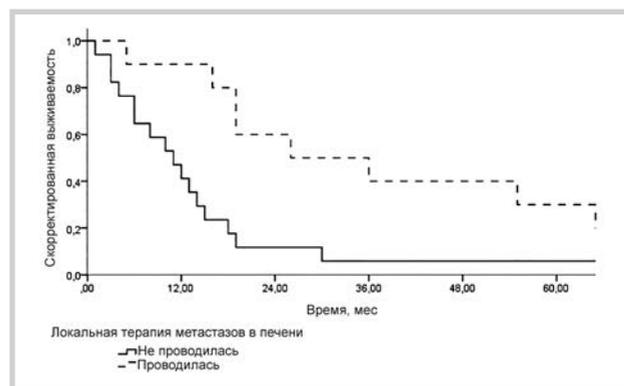
На сегодняшний день в доступной литературе отсутствуют рандомизированные исследования, в которых бы сравнивали локальное воздействие на метастазы с системной или симптоматической терапией. Однако локальная терапия была ассоциирована с большей общей выживаемостью в обсервационных исследованиях [16]. Кроме того, установлена корреляционная связь показателей выживаемости со статусом краев резекции: при R0-резекции медиана общей выживаемости была практически вдвое больше, чем при нерадикальной операции, что демонстрирует значимость достижения локального контроля при лечении метастазов в печени [11]. Необходимо, однако, учитывать, что подавляющее большинство пациентов с метастатической МХ имеют противопоказания к хирургическому лечению из-за распространенности поражения [17].

Химиотерапевтические препараты через печеночную артерию могут быть доставлены в опухоль с минимальным системным воздействием [18]. Процедура хорошо переносится и может проводиться повторно [19, 20].

Показатели локального ответа после ХЭПА, по данным литературы [19, 21, 22], составляют от 30 до 68% при объеме поражения печени до 75%, медиана общей выживаемости в клинических исследованиях — от 5,2 до 21 мес. При этом показатель выше у пациентов с полным или частичным ответом [20, 22].

Рандомизированное клиническое исследование третьей фазы показало увеличение показателей выживаемости без прогрессирования у пациентов с метастазами меланомы в печени (89% включенных в исследование пациентов имели метастазы МХ) при проведении ХЭПА по сравнению с другой доступной терапией (5,4 и 1,6 мес соответственно). Однако не наблюдалось увеличения общей выживаемости по сравнению с альтернативной терапией [23].

В доступной литературе [24] также описано успешное применение изолированной химиоперфузии печени в ле-



Скорректированная выживаемость пациентов с метастатической меланомой хориоидеи при использовании локальной терапии метастазов в печени по сравнению с другими видами специального лечения.

Adjusted survival in patients with metastatic choroidal melanoma after local therapy for liver metastases versus other specific treatment

чении метастазов МХ в печени, в том числе после ХЭПА. В проспективном исследовании, в которое вошли 9 пациентов, частота объективных ответов на проведение изолированной химиоперфузии печени составила 67% [25].

Учитывая высокий уровень ответов на иммунотерапию ингибиторами контрольных точек у пациентов с распространенной меланомой кожи, изучается применение данного подхода и при метастатической МХ. Применение ингибиторов CTLA-4 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 [26].

Более эффективными, по всей видимости, являются ингибиторы PD-1. Частота ответов на терапию пембролизумабом или ниволумабом составила 3,6% с показателем общей выживаемости 7,6 мес [7]. В проспективном исследовании второй фазы (CheckMate 172) была исследована эффективность ниволумаба у пациентов с редкими типами меланомы. В исследование были включены 103 паци-

ента с увеальной меланомой. Медиана общей выживаемости составила 12,6 мес [27].

Перспективным представляется применение комбинации ипилимумаба с ниволумабом. Проспективное исследование второй фазы показало частоту объективных ответов в 51,9% случаев с медианой общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования 12,7 и 3 мес соответственно [28]. В другом подобном исследовании частота ответов составила 18%, медиана общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования — 19,1 и 5,5 мес соответственно [12].

В нашем исследовании не было выявлено статистически значимого влияния дополнительного применения интерлейкина-2 на выживаемость пациентов с метастатической меланомой хориоидеи.

Выводы

1. Метастатическая меланома хориоидеи характеризуется неблагоприятным прогнозом. При применении

любого из методов специального лечения медиана скорректированной выживаемости составила 10 мес (95% ДИ 7,3—12,7).

2. С помощью многофакторного регрессионного анализа выявлено статистически значимое снижение риска смерти от метастатической меланомы хориоидеи в случае применения локальных методов лечения метастазов в печени (ОР 0,19, 95% ДИ 0,04—0,8; $p=0,03$).

3. Медиана скорректированной выживаемости пациентов, получавших локальную терапию метастазов в печени, составила 26 мес (95% ДИ 15,0—52,0).

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — И.Ю. Жерко, П.Д. Демешко

Сбор и обработка материала — И.Ю. Жерко, Л.В. Науменко

Статистическая обработка — И.Ю. Жерко

Написание текста — И.Ю. Жерко

Редактирование — П.Д. Демешко, С.А. Красный

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Jager MJ, Shields CL, Cebulla CM, Abdel-Rahman MH, Grossniklaus HE, Stern MH, Carvajal RD, Belfort RN, Jia R, Shields JA, et al. Uveal melanoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):24. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0158-0>
- NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). *Melanoma: uveal*. Version 1.2021. 2020.
- Bhatia S, Moon J, Margolin KA, Weber JS, Lao CD, Othus M, Aparicio AM, Ribas A, Sondak VK. 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. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0048787>
- O'Neill PA, Butt M, Eswar CV, Gillis P, Marshall E. A prospective single arm phase II study of dacarbazine and treosulfan as first-line therapy in metastatic uveal melanoma. *Melanoma Res*. 2006;16(3):245-248. <https://doi.org/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):439-442. <https://doi.org/10.1097/00008390-200412000-00001>
- Carvajal RD, Piperno-Neumann S, Kapiteijn E, Chapman PB, Frank S, Joshua AM, Piulats JM, Wolter P, Cocquyt V, Chmielowski B, 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. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.74.1090>
- Algazi AP, Tsai KK, Shoushtari AN, Munhoz RR, Eroglu Z, Piulats JM, Ott PA, Johnson DB, Hwang J, Daud AI, et al. Clinical outcomes in metastatic uveal melanoma treated with PD-1 and PD-L1 antibodies. *Cancer*. 2016;122(21):3344-3353. <https://doi.org/10.1002/cncr.30258>
- Najjar YG, Navrazhina K, Ding F, Bhatia R, Tsai K, Abbate K, Durden B, Eroglu Z, Bhatia S, Park S, et al. Ipilimumab plus nivolumab for patients with metastatic uveal melanoma: a multicenter, retrospective study. *J Immunother Cancer*. 2020;8(1):e000331. <https://doi.org/10.1136/jitc-2019-000331>
- Shields CL, Kaliki S, Furuta M, Fulco E, Alarcon C, Shields JA. American Joint Committee on Cancer Classification of Uveal Melanoma (Anatomic Stage) predicts prognosis in 7,731 patients: the 2013 Zimmerman lecture. *Ophthalmology*. 2015;122(6):1180-1186. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2015.01.026>
- Heppt MV, Steeb T, Schlager JG, Rosumeck S, Dressler C, Ruzicka T, Nast A, Berking C. Immune checkpoint blockade for unresectable or metastatic uveal melanoma: a systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2017;60:44-52. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.08.009>
- Mariani P, Piperno-Neumann S, Servois V, Berry MG, Dorval T, Plancher C, Couturier J, Levy-Gabriel C, Lumbroso-Le Rouic L, Desjardins L, et al. Surgical management of liver metastases from uveal melanoma: 16 years' experience at the Institut Curie. *Eur J Surg Oncol*. 2009;35(11):1192-1197. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2009.02.016>
- Pelster MS, Gruschkus SK, Bassett R, Gombos DS, Shephard M, Posada L, Glover MS, Simien R, Diab A, Hwu P, et al. Nivolumab and ipilimumab in metastatic uveal melanoma: results from a single-arm phase II study. *J Clin Oncol*. 2021;39(6):599-607. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.00605>
- Young M, John S. Hepatic chemoembolization. In: *StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL)*. StatPearls Publishing; 2022. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29939599/>
- Nathan P, Cohen V, Coupland S, Curtis K, Damato B, Evans J, Fenwick S, Kirkpatrick L, Li O, Marshall E, et al.; United Kingdom Uveal Melanoma Guideline Development Working Group. Uveal melanoma UK national guidelines. *Eur J Cancer*. 2015;51(16):2404-2412. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.07.013>
- Kivelä TT, Piperno-Neumann S, Desjardins L, Schmittl A, Bechrakis N, Midena E, Leyvraz S, Zografos L, Grange JD, Ract-Madoux G, 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. <https://doi.org/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):781-789.
<https://doi.org/10.1002/cncr.28480>
17. Kinsey EN, Salama AKS. Metastatic uveal melanoma — a review of current therapies and future directions. *Oncol Hematol Rev*. 2017;13(2):100-106.
<https://doi.org/10.17925/OHR.2017.13.02.100>
 18. Breedis C, Young G. The blood supply of neoplasms in the liver. *Am J Pathol*. 1954;30(5):969-977.
 19. Vogl T, Eichler K, Zangos S, Herzog C, Hammerstingl R, Balzer J, Gholami A. 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):177-184.
<https://doi.org/10.1007/s00432-006-0155-z>
 20. Huppert PE, Fierbeck G, Pereira P, Schanz S, Duda SH, Wietholtz H, Rozeik C, Claussen CD. Transarterial chemoembolization of liver metastases in patients with uveal melanoma. *Eur J Radiol*. 2010;74(3):38-44.
<https://doi.org/10.1016/j.ejrad.2009.03.064>
 21. Долгушин Б.И., Косырев В.Ю., Виршке Э.Р., Мартынков Д.В. Возможности использования трансартериальной химиоэмболизации у пациентов с метастазами меланомы хориоидеи в печени. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия*. 2018;1(1):45-52.
 Dolgushin BI, Kosyrev VYu, Virshke ER, Martynkov DV. Possibilities of using transarterial chemoembolization in patients with metastases of choroidal melanoma in liver. *Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2018;1(1):45-52. (In Russ.).
<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2018-1-1-45-52>
 22. Patel K, Sullivan K, Berd D, Mastrangelo MJ, Shields CL, Shields JA, Sato T. Chemoembolization of the hepatic artery with BCNU for metastatic uveal melanoma: results of a phase II study. *Melanoma Res*. 2005;15(4):297-304.
<https://doi.org/10.1097/00008390-200508000-00011>
 23. Hughes MS, Zager J, Faries M, Alexander HR, Royal RE, Wood B, Choi J, McCluskey K, Whitman E, Agarwala S, 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):1309-1319.
<https://doi.org/10.1245/s10434-015-4968-3>
 24. Каприн А.Д., Иванов С.А., Унгуриян В.М., Петров Л.О., Назарова В.В., Побединцева Ю.А., Фалалеева Н.А., Круглов Е.А., Орлова К.В., Исаева А.Г., Филимонов Е.В. Изолированная кавапортальная химиоперфузия печени мелфаланом в лечении метастазов увеальной меланомы в печени. *Анналы хирургической гепатологии*. 2022;27(2):115-120.
 Kaprin AD, Ivanov SA, Unguryan VM, Petrov LO, Nazarova VV, Pobedintseva YuA, Falaleeva NA, Kruglov EA, Orlova KV, Isaeva AG, Filimonov EV. Isolated cavaportal hepatic chemoperfusion using melphalan in the treatment of uveal melanoma liver metastases. *Annaly Khirurgicheskoi Gepatologii = Annals of HPB Surgery*. 2022;27(2):115-120. (In Russ.).
<https://doi.org/10.16931/1995-5464.2022-2-115-120>
 25. Каприн А.Д., Унгуриян В.М., Петров Л.О., Иванов С.А., Побединцева Ю.А., Филимонов Е.В., Круглов Е.А., Фалалеева Н.А., Назарова В.В., Орлова К.В., Утяшев И.А. Непосредственные результаты лечения пациентов с метастатической увеальной меланомой методом изолированной химиоперфузии печени. Первый отечественный опыт. *Медицинский совет*. 2021;20:117-123.
 Kaprin AD, Unguryan VM, Petrov LO, Ivanov SA, Pobedintseva YuA, Filimonov EV, Kruglov EA, Falaleeva NA, Nazarova VV, Orlova KV, Utyashev IA. Immediate results of treatment of patients with metastatic uveal melanoma using isolated liver chemoperfusion. The first domestic experience. *Meditsinskii Sovet = Medical Council*. 2021;(20):117-123. (In Russ.).
<https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-117-123>
 26. Zimmer L, Vaubel J, Mohr P, Hauschild A, Utikal J, Simon J, Garbe C, Herbst R, Enk A, Kämpgen E, et al. Phase II DeCOG-study of ipilimumab in pretreated and treatment-naïve patients with metastatic uveal melanoma. *PLoS One*. 2015;10(3):e0118564.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0118564>
 27. Nathan P, Ascierto PA, Haanen J, Espinosa E, Demidov L, Garbe C, Guida M, Lorigan P, Chiarion-Sileni V, Gogas H, 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.
<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.07.010>
 28. Piulats JM, Espinosa E, de la Cruz Merino L, Varela M, Alonso Carrión L, Martín-Algarra S, López Castro R, Curiel T, Rodríguez-Abreu D, Redrado M, et al. Nivolumab plus ipilimumab for treatment-naïve metastatic uveal melanoma: an open-label, multicenter, phase II trial by the Spanish Multidisciplinary Melanoma Group (GEM-1402). *J Clin Oncol*. 2021;39(6):586-598.
<https://doi.org/10.1200/JCO.20.00550>

Поступила 03.12.2022

Received 03.12.2022

Принята в печать 22.12.2022

Accepted 22.12.2022