



¹ Национальный
медицинский
исследовательский
центр онкологии
им. Н.Н. Блохина

² Российский
национальный
исследовательский
медицинский
университет
им. Н.И. Пирогова

³ Костромской
клинический
онкологический
диспансер

⁴ Институт онкологии
Хадасса, Москва

⁵ Центр инновационных
медицинских
технологий

⁶ Межотраслевой
научно-технический
комплекс

«Микрохирургия глаза»
им. С.Н. Федорова

Лечение метастатической уvealной меланомы. Опыт ведущего референсного центра

В.В. Назарова, к.м.н.^{1,2}, З.Р. Магомедова², К.В. Орлова, к.м.н.¹, Е.А. Азарова³,
В.М. Унгуриян, к.м.н.³, И.А. Утяшев, к.м.н.⁴, Д.С. Романов, к.м.н.⁵,
И.Г. Маркина, к.м.н.¹, И.В. Самойленко, к.м.н.¹, Г.Ю. Харкевич, к.м.н.¹,
В.А. Яровая, к.м.н.⁶, А.А. Яровой, д.м.н.⁶, Л.В. Демидов, д.м.н.¹

Адрес для переписки: Валерия Витальевна Назарова, jezerovel@gmail.com

Для цитирования: Назарова В.В., Магомедова З.Р., Орлова К.В. и др. Лечение метастатической увеальной меланомы. Опыт ведущего референсного центра. Эффективная фармакотерапия. 2024; 20 (5): 74–79.

DOI 10.33978/2307-3586-2024-20-5-74-79

Уvealная меланома (УМ) – самая частая первичная внутриглазная опухоль. Несмотря на успешное лечение первичной опухоли, у 50% пациентов развиваются отдаленные метастазы. На сегодняшний день не существует четких стандартов выбора первой линии терапии метастатической УМ.

В статье представлен ретроспективный анализ эффективности и безопасности первой линии терапии у 125 пациентов с метастатической УМ, обратившихся в Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина в период с 2020 по 2023 г.

Ключевые слова: увеальная меланома, иммунотерапия, лучевая терапия, химиотерапия, перфузия печени

Введение

Уvealная меланома (УМ) – редкая злокачественная опухоль, возникающая из меланоцитов сосудистой оболочки глаза [1]. Несмотря на успехи в лечении первичной опухоли, частота развития метастатической формы заболевания составляет, по данным различных литературных источников, до 50% [2]. Чаще всего УМ метастазирует в печень (60,5%), легкие (24,4%), кожу/мягкие ткани (10,9%) [3]. Медиана общей выживаемости (ОВ) больных метастатической УМ составляет около 13,4 месяца, а двухлетняя выживаемость не превышает 8% [4].

УМ отличается по своим молекулярно-биологическим свойствам от меланомы кожи. Драйверными для УМ являются мутации в генах GNA11 и GNAQ (80–90%), приводящие к активации пути RAS/RAF/MEK/ERK (RAS-ERK) и др. [5]. Кроме того, УМ отличается от меланомы кожи низкой мутационной нагрузкой [6].

На сегодняшний день не существует стандартов выбора первой линии терапии среди пациентов с метастатической УМ. Наиболее эффективным методом лечения при солитарном характере метастатического поражения является хирургический. В систематическом обзоре А.М. Nameed и соавт. медиана ОВ в группе пациентов с метастатической УМ, которым удалось выполнить резекцию R0, составила 25 месяцев (диапазон 9,5–65,6 месяца), в группе пациентов с R1/2-резекцией – 16 месяцев (диапазон 11,7–29 месяцев). Одно- и трехлетняя ОВ составили 70% (диапазон 39–100%) и 36% (диапазон 10,2–53%) соответственно. Важно отметить, что у большинства пациентов в данном исследовании размер метастатического очага не превышал 30 мм и пациенты относились к группе благоприятного прогноза, медиана времени до прогрессирования составляла 54 месяца [7].



Последние несколько лет химиотерапия применяется реже в первой линии с учетом низкой эффективности. Наилучшие результаты продемонстрированы в исследованиях по оценке эффективности следующих режимов химиотерапии: гемцитабин + треосульфат и паклитаксел + карбоплатин, медиана ОВ составила 14 месяцев (95% доверительный интервал (ДИ) 12,4–30,6) и 7,8 месяца (95% ДИ 1–14) соответственно [8, 9]. Терапия ингибиторами контрольных точек увеличила ОВ пациентов с метастатической УМ, показатель однолетней ОВ увеличился с 25 до 41,9%, а медиана ОВ увеличилась с 7,8 до 10 месяцев (отношение рисков (ОР) 0,52; 95% ДИ 0,34–0,79; $p = 0,003$). При этом частота ответов на фоне проведения иммунотерапии анти-PD-1-препаратами составляет не более 7%, на фоне комбинированной иммунотерапии (анти-CTLA-4 и анти-PD-1) – 21% [10].

Прорывом последних лет в лечении метастатической УМ стал препарат тебентафусп. В исследовании II фазы (IMCgr100-202) тебентафусп продемонстрировал увеличение ОВ среди пациентов с метастатической УМ с генотипом HLA-A*02:01 в первой линии по сравнению с контрольной группой (химиотерапии или иммунотерапии ингибиторами контрольных точек в монорежиме). Однолетняя ОВ составила 73% против 59% в контрольной группе (ОР 0,51; 95% ДИ 0,37–0,71; $p < 0,001$). Однако главное ограничение столь эффективной терапии – это наличие HLA «подходящего» генотипа только у 40% пациентов с метастатической УМ [11].

Перспективными методами локального лечения для пациентов с метастатическим поражением печени являются изолированная перфузия печени (ИПП) мелфаланом и чрескожная перфузия печени (ЧПП). В исследованиях III фазы SCANDIUM (ИПП) и FOCUS (ЧПП) продемонстрировано увеличение как частоты объективного ответа (ЧОО), так и медианы выживаемости без прогрессирования (ВБП) по сравнению с контрольной группой. ЧОО в группе ИПП составила 40% против 4,5% в контрольной группе ($p < 0,0001$). Медиана ВБП составила 7,4 месяца против 3,3 месяца (ОР 0,21; 95% ДИ 0,12–0,36). 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 месяца (95% ДИ 6,34–11,56) и 3,12 месяца (95% ДИ 2,89–5,65) соответственно ($p = 0,0007$) [12, 13].

Задачей нашего исследования является анализ используемых вариантов терапии, их эффективности и переносимости среди ранее не леченных пациентов с метастатической УМ, обратившихся в Национальный медицинский исследовательский центр (НМИЦ) онкологии им. Н.Н. Блохина и Костромской онкологический диспансер в период с 2020 по 2023 г.

Материал и методы

В период с 2020 по 2023 г. в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина обратились 175 пациентов с метастатической УМ. В итоговый анализ включено 125 пациентов, остальные 50 пациентов не вошли в анализ по причине отсутствия сведений об их судьбе после полученных рекомендаций, часть пациентов

(20%) нуждалась в назначении паллиативной терапии. В качестве первой линии лечения проведена изолированная химиоперфузия печени мелфаланом на базе Костромского онкологического диспансера 22 пациентам, селективная трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ) – девяти пациентам (карбоплатин и липиодол – шести, доксорубин и липиодол – трем), хирургическое лечение – десяти пациентам, иммунотерапия анти-PD-1-ингибиторами – 42 пациентам, комбинированная иммунотерапия анти-PD-1 + анти-CTLA-4 – 12 пациентам, терапия тебентафуспом – семи пациентам, полихимиотерапия (ПХТ) – шести пациентам, комбинированные методы лечения (стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ) или ИПП мелфаланом + ингибиторы контрольных точек иммунитета) – 17 пациентам. СТЛТ проводилась на линейных ускорителях электронов Varian Clinac 2100-2300 iX (Varian); использовалась трехмерная конформная лучевая терапия (3D-CRT); при наличии преимуществ с точки зрения распределения дозы и лучевой нагрузки на критические органы использовались технологии подведения дозы IMRT (лучевая терапия с модуляцией интенсивности) и VMAT (арк-терапия с объемной модуляцией интенсивности). У пациентов с облучением метастазов в печени использовалась технология контроля дыхательных движений, а именно задержка дыхания на вдохе под контролем системы RPM (Real-time Position Management). При укладке пациентов использовались оптимальные фиксирующие приспособления (термопластические маски, вакуумные матрасы, позиборды).

В каждой группе оценивались медианы ВБП и ОВ через 18 месяцев (18м-ОВ) и частота контроля над заболеванием (ЧКЗ), а также частота возникновения нежелательных явлений (НЯ) 3–4-й степени (использовалась шкала CTC AE v 4.0).

Анализ выживаемости проводился с использованием метода Каплана – Майера. Для статистического анализа и визуализации использовались язык программирования Python и библиотека Lifelines.

Результаты

Средний возраст пациентов с метастатической УМ составил 54,8 года (20–77), из них 56,6% женщин ($n = 99$) и 43,4% мужчин ($n = 76$). Медиана времени от диагностики первичной опухоли до регистрации метастатических проявлений – 2 года (0–21), у 70 (56%) пациентов время до регистрации метастазов – менее трех лет, у 23 (18,4%) – от трех до пяти лет, у 32 (25,6%) – более пяти лет, что может указывать на наличие предикторов негативного прогноза у большинства пациентов с метастатической УМ, обратившихся в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. У большинства пациентов (90,2%) были диагностированы метастатические очаги в печени, что наиболее характерно для УМ, у 19% пациентов – в легких, у 15% – в костях, у 10% – в мягких тканях. Подробно результаты для каждой группы приведены в таблице.

Среди пациентов, которым выполнялись локальные методы лечения, наилучшие показатели ВБП и ОВ



Результаты лечения пациентов с метастатической увеальной меланомой в первой линии

Группа	n	Медиана времени до мУМ	ПО, n	ЧО, n	СБ, n	ЧКЗ, %	Медиана ВВП, мес.	18м-ОВ, %	НЯ 3-4-й ст., %
<i>Локальные методы (рис. 1, 2)</i>									
Перфузия	22	2,6 (2,08–4,10)	1	6	10	77,2	5,63 (3,47– НД)	64,9	27,5
ТАХЭ	9	2,1 (0–5,08)	0	0	5	55,5	3,57 (1,9–6,5)	35,4	22,2
Хирургия	10	4,7 (2,55–6,85)	10	–	–	100	9,07 (1,43–13,43)	77,8	0
<i>Системное лечение (рис. 3, 4)</i>									
анти-PD-1	42	3,1 (1,54–4,66)	0	1	8	21,4	3,1 (2,9–5,1)	50,5	12,5
анти-PD-1 + анти-CTLA-4	12	1,7 (0–4,33)	1	1	4	50	3,77 (2,93–11,47)	75	25
Тибентафусп	7	1,4 (0–8,78)	1	1	2	57,1	6,0 (2,8–9,43)	42,85	85
ПХТ	6	5,1 (0–11,3)	0	0	2	33,3	3,27 (1,8–5,9)	25	33,3
<i>Комбинированные методы (рис. 5, 6)</i>									
Комбинированные методы	17	2,2 (0,3–4,1)	1	7	6	82,3	11,83 (4,7–14,37)	79,5	23,5

Примечание. мУМ – метастатическая увеальная меланома; ПО – полный ответ; ЧО – частичный ответ; СБ – стабилизация заболевания; ЧКЗ – частота контроля над заболеванием; НД – не достигнуто; ВВП – выживаемость без прогрессирования; 18м-ОВ – общая выживаемость через 18 месяцев; НЯ – нежелательные явления; ТАХЭ – трансартериальная химиоэмболизация; ПХТ – полихимиотерапия.

зарегистрированы в группе хирургического лечения, что связано с более благоприятным профилем пациентов (медиана времени до появления метастатических очагов составила 4,7 года). Медиана ВВП в группе перфузии печени составила 5,63 месяца против 3,57 месяца в группе ТАХЭ, а 18м-ОВ – 64,9% против 35,4% соответственно. На основании этого можно сделать предварительные выводы о том, что для пациентов с множественным метастатическим поражением печени (объем поражения печени не более 80%) приоритетной является опция ИПП мелфаланом. Частота НЯ 3–4-й степени в группе ИПП выше по сравнению с группой пациентов, которым проводилась селективная химиоэмболизация (27,5% против 22,2% соответственно).

В группе системных методов лечения наибольшая медиана ВВП и ЧКЗ зарегистрирована в группе пациентов, получавших терапию тибентафуспом (6 месяцев против 3+ месяца в остальных группах). Однако ОВ через 18 месяцев была выше в группе комбинированной иммунотерапии (75% против 42% в группе тибентафуспа). Частота НЯ 3–4-й степени выше в группе тибентафуспа, но большая часть из них зарегистрирована в первые 12 недель терапии и не привела к прекращению лечения ни у одного пациента.

В группе комбинированных методов лечения пациенты получали иммунотерапию анти-PD-1-препаратами (n = 12) или комбинацию анти-PD-1 с анти-CTLA-4 (n = 5) совместно с СТЛТ (n = 7) или ИПП мелфаланом (n = 8), ТАХЭ доксорубицином с липиодолом (n = 2). Основным критерием выбора локального метода лечения являлись количество метастатических очагов и их размеры. При наличии более пяти метастатических очагов в печени пациентам проводилась ИПП. В случае невозможности проведения перфузии печени пациентам было рекомендовано проведение ТАХЭ. Основные критерии выбора СТЛТ – суммарно не более пяти очагов на

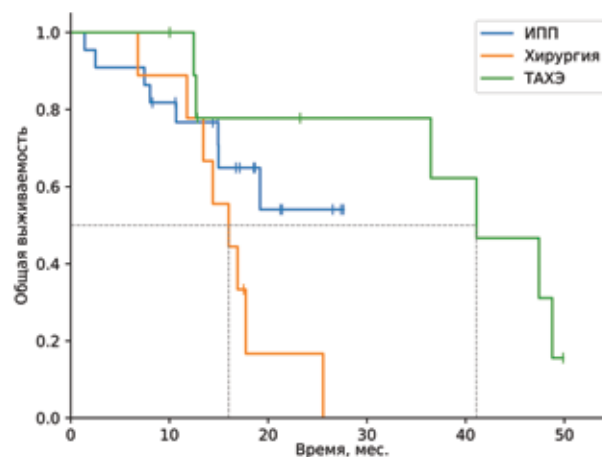


Рис. 1. Общая выживаемость больных в группах локальных методов лечения

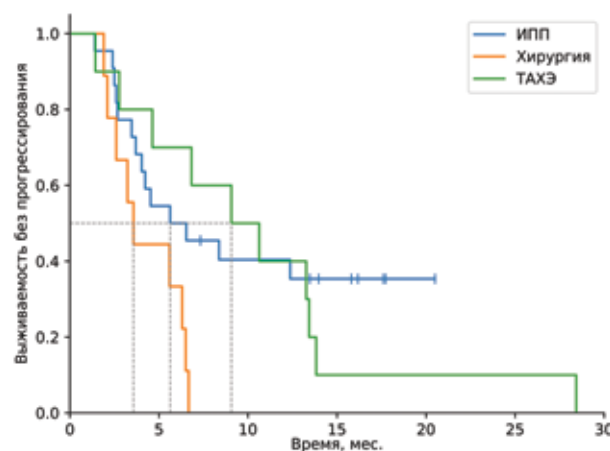


Рис. 2. Выживаемость без прогрессирования в группах локальных методов лечения

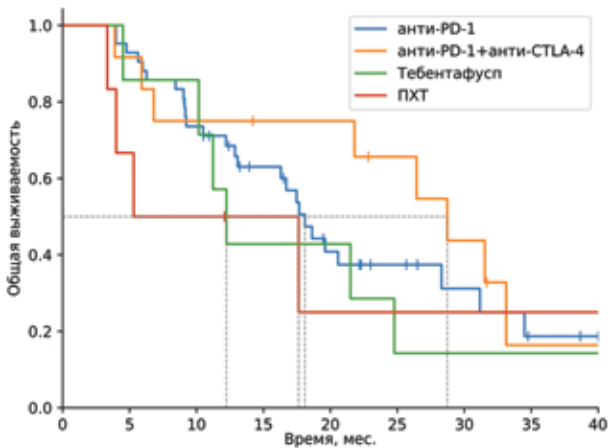


Рис. 3. Общая выживаемость больных в группах системного лечения

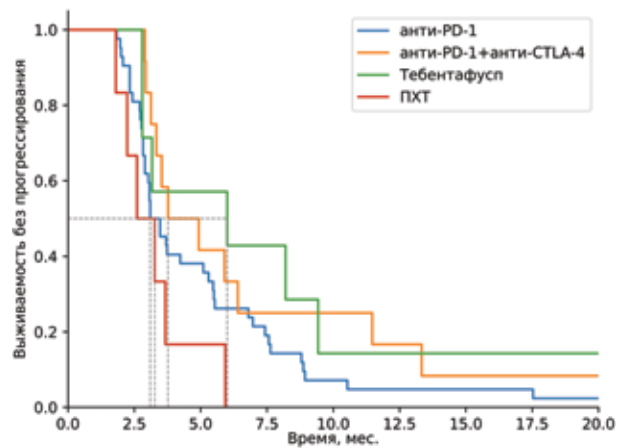


Рис. 4. Выживаемость без прогрессирования в группах системного лечения

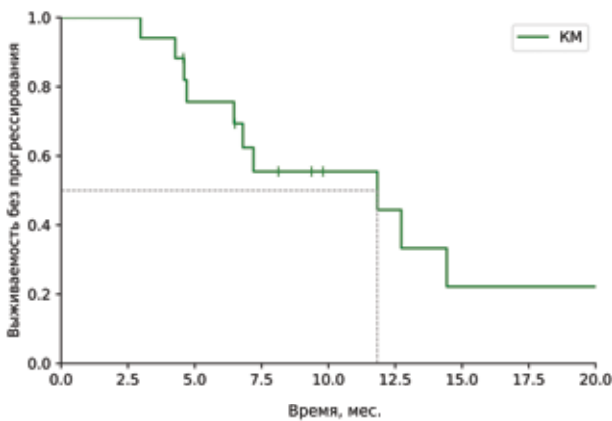


Рис. 5. Выживаемость без прогрессирования в группе комбинированных подходов

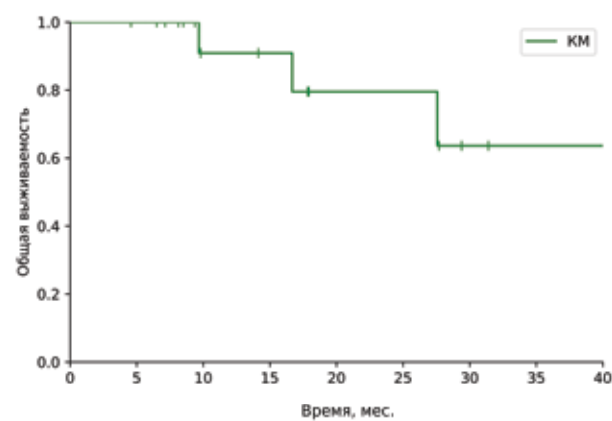


Рис. 6. Общая выживаемость в группе комбинированных методов

органы, размеры очагов не более 30 мм, отсутствие технических сложностей в маркировании очагов перед планируемой СТЛТ. Лучевая терапия проводилась на один или максимум три метастатических очага. Выбор облучаемых очагов осуществлялся на основании данных рентгенологического исследования (наибольший в размере метастатический очаг по данным компьютерной томографии или магнитно-резонансной томографии с внутривенным контрастированием).

Комбинированные методы лечения при метастатической УМ продемонстрировали наибольшую ЧКЗ, медиану ВВП и ОВ, а также приемлемую токсичность (23,5% НЯ 3–4-й степени).

Обсуждение

Полученные нами результаты в большинстве групп сопоставимы с данными литературы. Важно отметить, что иммунотерапия ингибиторами контрольных точек внесла значимый вклад в лечение пациентов с метастатической УМ. Показатели ОВ увеличились практически в два раза по сравне-

нию с другими методами лечения (химиотерапия и ТАХЭ). В группе тебентафуспа 18м-ОВ ниже, чем в исследовании IMCgr100-202, при большей ЧОО и медиане ВВП, что, вероятно, связано с объемом выборки. При непрямом сравнении комбинированные методы лечения продемонстрировали значимое увеличение медианы ВВП и ЧКЗ по сравнению с другими системными методами лечения, а 18м-ОВ сопоставима с группой хирургического лечения у пациентов с благоприятным прогнозом.

Эффективность сочетания лучевой терапии и иммунотерапии ингибиторами контрольных точек продемонстрирована в нескольких опубликованных исследованиях. В исследовании S. Grynberg и соавт. (2022 г.) девять пациентов с метастатической УМ получили иммунотерапию ингибиторами контрольных точек в сочетании с СТЛТ и дистанционной лучевой терапией. Семь (77,8%) из них получили комбинированную иммунотерапию анти-PD-1 + анти-CTLA-4, два (22,2%) – иммунотерапию анти-PD-1-препаратами. Лучевая терапия проводилась в течение шести месяцев после начала иммунотерапии. Общая частота



ответа составила 44%, медиана ВВП – 22 месяца, а медиана ОВ – 26 месяцев [14].

В исследовании Е. Rossi и соавт. (2023) 22 пациента получили иммунотерапию пембролизумабом в сочетании с лучевой терапией на метастатические очаги в печени, медиана ВВП составила 4,8 месяца, медиана ОВ – 21,2 месяца, у шести пациентов был достигнут частичный ответ (27,3%), у трех (13,6%) – стабилизация [15].

В исследовании нашего центра у 11 пациентов, получивших СТЛТ в комбинации с иммунотерапией ингибиторами контрольных точек (36% – анти-PD-1 + анти-CTLA-4, 64% – анти-PD-1), ЧОО составила 45% (один (9%) полный ответ и четыре (36%) частичных ответа), медиана ВВП – девять месяцев (95% ДИ 4,0–24,0), а медиана ОВ – 35 месяцев (95% ДИ 13,0 – не достигнута) [16].

Очевидно, что мы видим преимущество лучевой терапии и иммунотерапии ингибиторами контрольных точек среди пациентов с метастатической УМ. Это роль абскопального эффекта или особый синергизм? Ответ на этот вопрос пока неизвестен, и проблема ограничена только научными рассуждениями.

Если говорить о сочетании ИПП мелфаланом и иммунотерапии ингибиторами контрольных точек, то предварительные результаты исследования SCANDIUM II демонстрируют эффективность комбинированного подхода. В данном исследовании 18 пациентов были рандомизированы в две группы: девять пациентов составили группу А, где была проведена ИПП мелфаланом с последующей комбинированной иммунотерапией анти-PD-1 + анти-CTLA-4, и девять пациентов вошли в группу В, где проводился один цикл неоадьювантной комбинированной иммунотерапии с последующей ИПП мелфаланом, а затем после хирургического вмешательства – оставшиеся три цикла комбинированной иммунотерапии. 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). В каждой группе было по 10 серьезных НЯ, 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 [17]. В исследовании нашего центра восьми пациентам было проведено комбинированное лечение, из них только два пациента получили комбинированную иммунотерапию анти-PD-1 + анти-CTLA-4 до перфузии (один-два курса), остальные шесть пациентов получили анти-PD-1-терапию в течение 1–1,5 месяца после оперативного вмешательства на фоне стабильного самочувствия и отсутствия прогрессирования по данным контрольного обследования, ЧОО составила 50% (4/8), частота развития НЯ 3–4-й степени – 37,5%. Кроме того, также опубликованы первые результаты исследования по изучению ЧПП совместно с имму-

нотерапией (СНОРIN). В исследование включены семь пациентов, разделенных на две группы: в первой иммунотерапия проводилась по схеме ипилимуаб 1 мг/кг + ниволумаб 1 мг/кг, во второй – ипилимуаб 1 мг/кг + ниволумаб 3 мг/кг. В обеих группах пациентам проведено шесть еженедельных курсов ЧПП (мелфалан 3 мг/кг, максимум 220 мг). У одного (14,3%) пациента зарегистрирован полный ответ, у пяти (71,4%) – частичные (три ответа сохраняются при медиане наблюдения 29,1 месяца). НЯ 3–4-й степени, включая синдром системной воспалительной реакции, фебрильную нейтропению и холецистит, наблюдались у 2/3 пациентов первой группы и у 3/4 пациентов второй группы [18].

Несмотря на преимущества комбинированных подходов, необходимо их дальнейшее изучение для определения критериев отбора пациентов на проведение СТЛТ или ИПП в комбинации с иммунотерапией.

Следует отметить, что в нашем исследовании среди пациентов с метастатической УМ мы зарегистрировали достаточно высокие показатели ОВ практически во всех группах, 56% пациентов с метастатической УМ получили три и более линий терапии, около 2% пациентов смогли получить шесть линий терапии. Чаще всего в качестве второй линии после прогрессирования на фоне локальных методов лечения назначалась комбинированная иммунотерапия (18,2% – после ИПП, 44% – после ТАХЭ и 40% – после хирургического лечения). После прогрессирования на фоне иммунотерапии анти-PD-1-препаратами назначалась паллиативная химиотерапия (ПХТ) (36%) или комбинированная иммунотерапия (19%). После прогрессирования на фоне комбинированной иммунотерапии – ПХТ (42%) или локальные методы лечения (25%).

Заключение

На сегодняшний день не существует критериев отбора пациентов с метастатической УМ для первой линии терапии. Все известные методы лечения обладают низкой эффективностью. Применение иммунотерапии позволило увеличить ОВ у больных с метастатической УМ, однако эффективность ее гораздо ниже, чем при меланоме кожи. Прорывом последних лет стал препарат тебентафус, однако его эффективность продемонстрирована только у пациентов с небольшой опухолевой массой и при наличии определенного HLA-подтипа. Преодоление резистентности к иммунотерапии в последнее время одно из ключевых направлений в онкологии. В лечении больных с метастатической УМ комбинированные подходы (сочетание иммунотерапии ингибиторами контрольных точек и локальных методов лечения (ИПП мелфаланом, СТЛТ)) продемонстрировали эффективность и безопасность, кроме того, позволили увеличить ЧОО и медиану ВВП, что позволяет рассматривать эту опцию как одну из возможных при выборе первой линии терапии у пациентов с метастатической УМ. ☺



Литература

1. Virgili G., Gatta G., Ciccolallo L., et al. Incidence of uveal melanoma in Europe. *Ophthalmology*. 2007; 114 (12): 2309–2315.
2. Singh A.D., Turell M.E., Topham A.K. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology*. 2011; 118 (9): 1881–1885.
3. Rietschel P., Panageas K.S., Hanlon C., et al. Variates of survival in metastatic uveal melanoma. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23 (31): 8076–8080.
4. Krantz B.A., Dave N., Komatsubara K.M., et al. Uveal melanoma: epidemiology, etiology, and treatment of primary disease. *Clin. Ophthalmol.* 2017; 11: 279–289.
5. 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.
6. Smit K.N., Jager M.J., de Klein A., et al. Uveal melanoma: towards a molecular understanding. *Prog. Retin. Eye Res.* 2020; 75: 100800.
7. Hameed A.M., Ng E.E.I., Johnston E., et al. Hepatic resection for metastatic melanoma. *Melanoma Res.* 2014; 24 (1): 1–10.
8. 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): 375–382.
9. 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): 337–340.
10. 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.
11. 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): 1196–1206.
12. 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): 3042–3050.
13. 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): 9510–9510.
14. 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: 175883592211315.
15. 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.
16. Магомедова З.Р., Назарова В.В., Орлова К.В. и др. Комбинированный подход в лечении больных метастатической увеальной меланомой. Тезисы постерных докладов и принятые к публикации. *Злокачественные опухоли*. 2023; 13 (3s1): 112–113.
17. 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): 9533–9533.
18. 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): 350–359.

Treatment of Metastatic Uveal Melanoma. The Experience of a Leading Reference Center

V.V. Nazarova, PhD^{1,2}, Z.R. Magomedova², K.V. Orlova, PhD¹, E.A. Azarova³, V.M. Unguryan, PhD³, I.A. Utyashev, PhD⁴, D.S. Romanov, PhD⁵, I.G. Markina, PhD¹, I.V. Samoilenko, PhD¹, G.Yu. Kharkevich, PhD¹, V.A. Yarovaya, PhD⁶, A.A. Yarovoy, PhD⁶, L.V. Demidov, PhD¹

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology

² N.I. Pirogov Russian National Research Medical University

³ Kostroma Clinical Oncological Dispensary

⁴ Hadassah Institute of Oncology, Moscow

⁵ Center for Innovative Medical Technologies

⁶ S.N. Fedorov National Medical Research Center 'Eye Microsurgery'

Contact person: Valeria V. Nazarova, jezerovel@gmail.com

Uveal melanoma (UM) is the most common primary intraocular tumor. Despite successful treatment of the primary tumor, 50% of patients develop distant metastases. To date, there are no clear standards for choosing the first line of therapy for metastatic UM. The article presents a retrospective analysis of the effectiveness and safety of first-line therapy in 125 patients with metastatic UM who applied to the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology in the period from 2020 to 2023.

Keywords: uveal melanoma, immunotherapy, liver perfusion