Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Магомедова Захра Рамазановна

ЛОКАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ И ИММУНОТЕРАПИЯ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ УВЕАЛЬНОЙ МЕЛАНОМЕ

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
кандидат медицинских наук
Назарова Валерия Витальевна

Москва - 2026 г.

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ 4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ 12
1.1. Молекулярно-биологические особенности увеальной меланомы 12
1.2. Лечение первичной опухоли 15
1.3. Адъювантная и неоадъювантная терапия 18
1.4. Особенности метастазирования увеальной меланомы 20
1.5. Системная терапия метастатической увеальной меланомы 22
1.5.1. Химиотерапия 22
1.5.2. Ингибиторы контрольных точек иммунитета 23
1.5.3. Тебентафусп 25
1.5.4. Таргетная терапия 27
1.6. Локальные методы лечения метастатической увеальной меланомы 30
1.7. Комбинированные подходы в лечении метастатической увеальной меланомы 33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 38
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ 42
3.1. Результаты лечения пациентов с метастатической увеальной меланомой с 2019 по 2025 гг. 42
3.1.1. Клиническая характеристика всех пациентов с мУМ 42
3.1.2. Анализ времени от постановки диагноза мУМ до начала терапии 49
3.1.3. Первая линия терапии 51
3.1.4. Системная терапия 63
3.1.5. Локальное лечение 66
3.1.6. Комбинированные подходы 68
3.2. Эффективность и безопасность ингибиторов контрольных точек иммунитета в сочетании со стереотаксической лучевой терапией 69
3.2.1. Клинические характеристики включенных пациентов 69
3.2.2. Параметры стереотаксической лучевой терапии 71

3.2.3. Показатели противоопухолевой активности 74
3.2.4. Выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость 75
3.2.5. Нежелательные явления 77
3.2.6. Вторая линия терапии после ИКТИ + СТЛТ 78
3.3. Эффективность и безопасность ингибиторов контрольных точек иммунитета в сочетании с изолированной перфузией печени мелфаланом у пациентов с метастатической увеальной меланомой 79
3.3.1. Клинические характеристики включенных пациентов 79
3.3.2. Методология и условия проведения изолированной перфузии печени 82
3.3.3. Показатели противоопухолевой активности 84
3.3.4. Выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость 84
3.3.5. Нежелательные явления 87
3.3.6. Вторая линия терапии после ИКТИ + ИПП 89
3.4. Прогностические факторы 89
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ 94
4.1. Ингибиторы контрольных точек иммунитета в сочетании со стереотаксической лучевой терапией у пациентов с метастатической увеальной меланомой 96
4.2. Ингибиторы контрольных точек иммунитета в сочетании с изолированной перфузией печени мелфаланом у пациентов с метастатической увеальной меланомой 98
4.3. Ограничения исследования 99
ЗАКЛЮЧЕНИЕ 100
ВЫВОДЫ 101
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ 103
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ 104
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ 106

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы и степень её разработанности

Увеальная меланома (УМ) – редкая злокачественная опухоль нейроэктодермального происхождения, развивающаяся из меланоцитов увеального тракта (хориоидеи, цилиарного тела, радужки). Заболеваемость увеальной меланомой в мире, по данным различных авторов, колеблется от 2,3 до 7 человек на 1 млн населения [1]. В России в 2024 году заболеваемость злокачественными новообразованиями (ЗНО) глаза и его придаточного аппарата составила 1415 случаев, около 70 % из которых приходится на увеальную меланому. Грубый показатель заболеваемости составил 0,97, стандартизированный 0,66 на 100 тыс. населения в год [2]. Несмотря на успехи в лечении первичной опухоли, у 50 % пациентов регистрируются отдаленные метастатические очаги [3].

Увеальная меланома отличается от меланомы кожи и меланомы слизистых как по клиническому течению (позднее метастазирование с преимущественным поражением печени), так и по молекулярно-генетическим свойствам (низкая частота встречаемости мутаций в генах BRAF и NRAS, наличие мутаций в генах GNAQ и GNA11) [4].

На сегодняшний день крайне мало эффективных методов лечения, способных изменить исторически сложившийся фатальный прогноз для пациентов с метастатической увеальной меланомой (мУМ) (1-летний показатель общей выживаемости (ОВ) не превышает 60 % по данным различных источников). Несмотря на регистрацию FDA в 2022 году биспецифического антитела тебентафусп – первого препарата, показавшего преимущество по ОВ в сравнении с контрольной группой (химиотерапия, анти-CTLA-4 и анти-PD-1 терапия), этот вид терапии может быть использован только у 40 % пациентов, имеющих HLA-A*02:01 генотип. Тебентафусп не зарегистрирован на территории Российской Федерации, и основной доступной лекарственной опцией для пациентов с мУМ являются ингибиторы контрольных точек иммунитета (ИКТИ) в монорежиме или в их

комбинации. Однако эффективность иммунотерапии при мУМ значимо ниже, чем при метастатической меланоме кожи.

В клиническом исследовании II фазы GEM-1402 по изучению иммунотерапии анти-PD-1+анти-CTLA-4 среди 52 пациентов с мУМ 6-месячная выживаемость без прогрессирования (ВБП) составила 28,8 %, медиана ВБП составила всего 3,04 мес. (95 % ДИ 2,0-4,1), медиана ОВ – 12,7 мес. (95 % ДИ 7,1-18,3) [5]. Rossi E и др. в Cancer Immunol. Immunother. представили данные по эффективности моноиммунотерапии анти-PD-1 препаратом (пембролизумаб) среди 17 пациентов с мУМ. В этом клиническом исследовании были показаны одни из самых обнадеживающих результатов: частота объективного ответа (ЧОО) по данным исследования II фазы составила 11,7 % (только частичные ответы), стабилизация заболевания достигнута у 35,3 % пациентов [6]. При этом в ретроспективном исследовании J.M. Piulats 2024 года, с использованием взвешивания по обратной вероятности воздействия (propensity score-weighted), было показано, что ОВ пациентов, получавших пембролизумаб (данные из исследования IMCgp100-202), и тех, кто получал ипилимумаб с ниволумабом (исследование GEM-1402), статистически значимо не различалась (ОР 0,72; 95 % ДИ 0,50–1,06) [7].

С учетом того, что у большинства пациентов с увеальной меланомой метастатические очаги локализуются в печени (в 80 % случаев), применяются различные локорегионарные подходы (лучевая терапия (ЛТ), радиочастотная абляция (РЧА), трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ), радиоэмболизация и др.). Однако большинство из этих методов локального лечения не обладают высокой эффективностью или доступны для ограниченного числа пациентов. По данным клинического исследования SCANDIUM III фазы (2013–2021 гг.), в котором изучалась роль изолированной перфузии печени мелфаланом для пациентов с изолированным метастатическим поражением, медиана ВБП составила 7,4 мес. (95 % ДИ 5,2–11,6), медиана ОВ – 21,4 мес. (95 % ДИ 19,0–30,4), эти показатели являются наилучшими среди других методов локального лечения [8].

При этом в большинстве клинических исследований в области мУМ, результаты которых опубликованы на сегодняшний день, изучаются самостоятельно, независимо друг от друга, либо использование системной иммунотерапии, либо использование локальной терапии при метастатическом поражении печени. На данный момент опубликованы всего две научные публикации по изучению комбинированных подходов с добавлением лучевой терапии к иммунотерапии, которые продемонстрировали улучшение показателей ВБП и ОВ по сравнению с контрольной группой пациентов, получавших только терапию ИКТИ.

В исследовании Grynberg S и др. 2022 года 29 пациентов с мУМ получили ИКТИ, 9 пациентов получили дистанционную лучевую терапию (ДЛТ) или стереотаксическую лучевую терапию (СТЛТ) в сочетании с иммунотерапией (анти-PD-1+анти-CTLA-4 или анти-PD-1 терапия). ЧОО составила 44 % (4/9) в группе с добавлением ЛТ против 10 % в группе ИКТИ (3/29), медиана ВБП – 22 мес. против 3 мес. (ДИ не указан, ОР = 0,37, p = 0,036), медиана ОВ – 26 мес. против 7,5 мес. (ДИ не указан, ОР = 0,34, p = 0,03), соответственно [9].

Изучаются также комбинированные подходы, среди которых изолированная перфузия печени и чрескожная перфузия печени в сочетании с иммунотерапией (анти-PD-1+анти-CTLA-4). На ASCO 2024 были представлены предварительные результаты исследования Ib фазы SCANDIUM 2 по изучения комбинации изолированной перфузии печени с анти-PD-1+анти-CTLA-4 – ЧОО составила 38 %, медиана длительности ответа составила 11,9 месяцев (95 % ДИ 8,2-НД), при минимальном сроке наблюдения в 18 месяцев ОВ составила 50 % (95 % ДИ 31,5-79,4 %) [10]. Анализируя полученные предварительные данные в клинических исследованиях, можно предположить, что сочетание локальных методов и иммунотерапии (анти-PD-1 и анти-PD-1+анти-CTLA-4 ингибиторы) потенциально может повысить эффективность лечения пациентов с мУМ.

Цель исследования

Изучение эффективности и безопасности применения ингибиторов контрольных точек иммунитета с локальными методами лечения (стереотаксическая лучевая терапия/изолированная перфузия печени мелфаланом) у пациентов с метастатической увеальной меланомой, поиск предикторов наилучшего ответа.

Задачи исследования

1. Оценить эффективность различных вариантов первой линии терапии (системной, локальной и комбинированной) у пациентов с метастатической увеальной меланомой.
2. Оценить эффективность и безопасность ингибиторов контрольных точек иммунитета в сочетании со стереотаксической лучевой терапией или изолированной перфузией печени мелфаланом у пациентов с метастатической увеальной меланомой.
3. Определить прогностические факторы, ассоциированные с эффективностью комбинированного подхода у пациентов с метастатической увеальной меланомой.
4. Сформулировать критерии назначения комбинированной терапии (ингибиторов контрольных точек иммунитета со стереотаксической лучевой терапией или с изолированной перфузией печени мелфаланом) у пациентов с метастатической увеальной меланомой.

Научная новизна

Впервые в России на большом количестве наблюдений с редкой опухолью - метастатической увеальной меланомой, проведено исследование по изучению эффективности и безопасности комбинированных подходов (сочетание терапии

ингибиторами контрольных точек иммунитета с локальными методами – стереотаксической лучевой терапией или изолированной перфузией печени мелфаланом) в лечении пациентов с метастатической увеальной меланомой.

Теоретическая и практическая значимость работы

Получены данные о сравнительной эффективности системной, локальной и комбинированной терапии в первой линии терапии метастатической увеальной меланомы. Продемонстрировано преимущество комбинированного подхода перед системной терапией терапии. Выделены потенциальные прогностические факторы, определяющие выбор комбинированной тактики лечения: объем метастатического поражения печени, время от лечения первичной опухоли до появления метастазов, наличие внепеченочных метастазов и уровень лактатдегидрогеназы.

Впервые в России в рамках проспективных исследований оценены эффективность и безопасность сочетания ингибиторов контрольных точек иммунитета со стереотаксической лучевой терапией и с изолированной перфузией печени мелфаланом, сформулированы критерии отбора пациентов для каждого из подходов. Результаты работы внедрены и используются в повседневной клинической практике отделения опухолей кожи отдела лекарственного лечения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (Акт о внедрении результатов от «02» июня 2026 года).

Методология и методы исследования

Работа выполнена на основании клинических данных пациентов с метастатической увеальной меланомой, обратившихся в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, ОГБУЗ «Костромской онкологический диспансер» и ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ, с 2019 по 2025 гг.

В первой части изложены результаты ретроспективного когортного исследования, проведено сравнение трех вариантов первой линии терапии:

системной, локальной и комбинированной (системной+локальной). Для минимизации систематической ошибки отбора применено взвешивание по обратной вероятности лечения (IPTW) с расчётом пропенсити-скоров на основе ключевых прогностических факторов (возраст, пол, время до мУМ, количество очагов в печени, размер наибольшего очага, поражение печени, наличие внепеченочных метастазов, уровень лактатдегидрогеназы (ЛДГ)). Пропущенные значения восполнены методом множественной импутации (MICE).

Во второй части диссертации представлены результаты двух несравнительных проспективных когортных исследований: СТЛТ с ИКТИ и изолированная перфузия печени с ИКТИ.

Статистическая обработка данных проведена с использованием языка R с применением пакетов survival, survminer, WeightIt, mice, cobalt.

Положения, выносимые на защиту

1. Комбинированный подход в первой линии терапии мУМ (локальное лечение + системная терапия) обеспечивает статистически значимое увеличение выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости по сравнению с системной терапией. Локальное лечение значимо превосходит системную терапию по выживаемости без прогрессирования, но не по общей выживаемости.

2. Добавление стереотаксической лучевой терапии к ингибиторам контрольных точек иммунитета является эффективной и безопасной опцией первой линии терапии мУМ, обеспечивая высокую частоту контроля заболевания при умеренной частоте тяжёлых нежелательных явлений и отсутствии летальности, связанной с токсичностью.

3. Добавление изолированной перфузии печени мелфаланом к ингибиторам контрольных точек иммунитета является эффективной опцией первой линии терапии мУМ с множественным поражением печени, обеспечивая высокую частоту объективного ответа при управляемом профиле периоперационных осложнений.

4. Важнейшими прогностическими факторами, определяющими выбор тактики лечения, являются время от лечения первичной опухоли до появления метастазов, объём метастатического поражения печени, наличие внепеченочных метастазов и уровень лактатдегидрогеназы; направление эффекта в пользу комбинированного подхода прослеживается во всех клинически значимых подгруппах.

5. Критерии назначения ИКТИ + СТЛТ: олигометастатическое поражение (не более 3 очагов в одном органе), размер очагов ≤ 3 см, техническая возможность проведения СТЛТ, время от лечения первичной опухоли до метастазирования < 5 лет и/или нерезектабельность очагов и ECOG 0–1.

6. Критерии назначения ИКТИ + ИПП: множественное поражение печени при объёме опухолевой нагрузки <50 % паренхимы, отсутствие или наличие единичных нетаргетных внепеченочных метастазов, ECOG 0–1 и отсутствие противопоказаний к оперативному вмешательству.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Диссертация соответствует паспорту научной специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, направлению исследований п. 10 «Оценка эффективности противоопухолевого лечения на основе анализа отдаленных результатов».

Степень достоверности и апробация результатов

В проведенном исследовании описана наиболее крупная для России когорта пациентов с мУМ, использованы методы статистической обработки, учитывающие особенности дизайна исследования и поставленные задачи, что обеспечивает достоверность полученных результатов. Промежуточные результаты были представлены на ежегодной конференции Ассоциации специалистов по проблемам меланомы «Меланома и опухоли кожи 2024». Результаты ретроспективного

исследования были представлены в рамках постерной сессии на конгрессе ASCO 2026 года. Результаты проспективных исследований (ИКТИ+СТЛТ и ИКТИ+ИПП) были представлены на международном конгрессе по саркомам и редким видам рака в рамках постерных сессий (ESMO Sarcoma and Rare Cancers Congress, г. Лугано) в марте 2025 и марте 2026 года.

Апробация диссертации состоялась на совместном заседании с участием отделения опухолей кожи, отделения противоопухолевой лекарственной терапии №3, отделения противоопухолевой лекарственной терапии №4 отдела лекарственного лечения, отделения радиотерапии, отдела общей онкологии и отдела интервенционной радиологии НИИ клинической онкологии им. академика РАН и РАМН им. Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России 23 июня 2026 года.

Публикации по теме диссертации

Соискатель – автор 11 публикаций. Материалы диссертационного исследования изложены в полном объеме в 5 публикациях, в том числе 2 публикации в научных журналах, включенных в перечень рецензируемых научных изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации для публикации научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 115 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, который включает 78 источников на русском и иностранном языках. Работа иллюстрирована 16 рисунками и 29 таблицами.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Молекулярно-биологические особенности увеальной меланомы

Увеальная меланома (УМ) – редкая опухоль, развивающаяся из меланоцитов увеального тракта (хориоидеи, цилиарного тела, радужки). УМ отличается по своим молекулярно-биологическим свойствам от меланомы кожи.

Основу патогенеза составляют активирующие соматические мутации в генах GNAQ и GNA11, которые запускают сигнальные пути Gαq/11, приводя к активации протеинкиназы C и MAPK-каскада, а также независимой активации YAP/TAZ через путь Rho/Rac, что стимулирует транскрипцию генов клеточного роста. Кроме того, активируются пути PI3K/AKT/mTOR и Wnt/β-catenin, обеспечивающие устойчивость опухолевых клеток к апоптозу [3, 11–13].

Помимо мутаций GNAQ/GNA11, встречающихся в 80-93 % случаев, описаны также редкие мутации в генах PLCβ4 (нижележащий эффектор сигнального пути Gαq/11, <5 % случаев) и CYSLTR2 (G-белок-сопряжённый рецептор цистеинил-лейкотриенов, 2–4 % случаев). Поскольку данные мутации обнаруживаются в УМ всех стадий, включая доброкачественные невусы, считается, что они являются лишь инициирующими событиями в процессе канцерогенеза [14]. Прогрессия УМ и формирование метастатического потенциала определяются приобретением вторичных драйверных мутаций, которые в совокупности с цитогенетическими аберрациями составляют основу современной молекулярной классификации заболевания (class 1 – низкий риск, class 2 – высокий риск метастазирования).

Выделяют следующие драйверные мутации, которые определяют прогноз пациентов с УМ: BAP1-мутации – высокий риск, SF3B1 (фактор сплайсинга) – промежуточный, EIF1AX (фактор инициации трансляции) – низкий риск метастазирования [15–17]. Среди цитогенетических аберраций ключевое прогностическое значение имеют: моносомия хромосомы 3 – присутствует в ~50 % случаев и является независимым предиктором метастазирования; увеличение количества копий 8q – усиливает метастатический риск в сочетании с моносомией

хромосомы 3, в то время как увеличение количества копий 6p является маркером благоприятного прогноза [15]. Высокая активность MYC и его амплификация также связаны с агрессивным течением и высоким риском метастазирования [18].

Генетическая и эпигенетическая нестабильность, включая изменения в экспрессии микроРНК и хроматиновой архитектуре, также играют важную роль в прогрессии и метастазировании УМ. Ключевую роль в этих процессах играет потеря функции BAP1, сопровождающаяся нарушением регуляции транскрипции, изменением паттернов метилирования ДНК, модификаций гистонов и пространственной организации хроматина. Эти изменения формируют эпигенетическую программу и создают благоприятные условия для активации PRAME, что связано с более агрессивным фенотипом, неблагоприятным прогнозом и потенциальной резистентностью к ИКТИ [19].

Выраженная иммуносупрессия и иммунопривилегированность органа зрения способствуют ускользанию опухоли от иммунного надзора [17, 19]. Результаты молекулярного профилирования метастазов УМ в печени демонстрируют более высокое содержание М2-поляризованных макрофагов и более низкую инфильтрацию различными иммунными клетками по сравнению с метастазами кожной меланомы [20]. Также для УМ характерна сравнительно низкая суммарная мутационная нагрузка опухоли (медиана TMB при УМ – 1,3 мут/Мб, что соответствует нижнему 5-му перцентилю среди 168 онкологических нозологий) [21]. Низкая мутационная нагрузка, “холодный” опухолевый фенотип потенциально объясняют биологическую основу низкой эффективности ИКТИ анти-PD-1 и анти-CTLA-4.

Таким образом, молекулярно-биологические особенности увеальной меланомы (Таблица 1) включают специфические мутации, хромосомные перестройки, эпигенетические изменения и опухолевое микроокружение, определяют прогноз и клиническое течение УМ и возможности таргетной терапии.

Таблица 1 – Ключевые молекулярно-биологические особенности увеальной меланомы

Ген / событие	**Частота / типичность**	**Биологическая роль**	**Клиническое значение**
GNAQ и GNA11	80-93 %	Ранняя активация Gαq-сигналинга, далее PKC/MAPK	Мутации в гене являются инициирующим событием, но сами по себе обычно не определяет прогноз. Могут быть использованы для дифференциальной диагностики.
CYSLTR2 и PLCβ4	<5 %	Альтернативная активация Gαq-пути	Обычно взаимоисключающие с GNAQ/GNA11. Также являются инициирующими и не определяют прогноз.
BAP1	47 % первичных опухолей и у 84–91 % пациентов с метастатическим заболеванием	Супрессор опухоли, связан с хроматином и репарацией ДНК	Потеря функции связана с высоким риском метастазирования.
SF3B1	~25 %	Сплайсинг РНК	Мутация в гене ассоциирована с промежуточным риском метастазирования. В некоторых исследованиях ассоциирована с лучшим ответом на ИКТИ.
EIF1AX	~20 % случаев	Инициация трансляции	Мутация в гене ассоциирована с благоприятным прогнозом.
Моносомия хромосомы 3	~50 %	Потеря одной копии 3-й хромосомы	Один из самых сильных маркеров высокого риска метастазирования

Продолжение таблицы 1

Увеличение копий 8q	Часто сочетается с моносомией хромосомы3	Активация сигнальных путей	Неблагоприятный прогностический признак
Увеличение копий 6p	Встречаются нередко	Хромосомная нестабильность	Благоприятный прогноз
PRAME	Повышенная экспрессия в части опухолей	Связан с эпигенетической регуляцией и геномной нестабильностью	Неблагоприятный маркер; может использоваться для оценки риска
Геномная нестабильность	Характерная черта УМ	Структурные перестройки, анеуплоидия, крупные копийные изменения	Связана с прогрессией и метастатическим потенциалом
Эпигенетические изменения	Характерны для УМ	Метилирование, хроматин, 3D-организация генома	Важны для понимания агрессивности и новых мишеней терапии
Иммунно “холодная” микросреда/ фенотип опухоли	Типична для УМ	Низкая эффективность противоопухолевого иммунного ответа	Объясняет низкую эффективность ИКТИ

ИКТИ – ингибиторы контрольных точек иммунитета; ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота; РНК – рибонуклеиновая кислота

1.2. Лечение первичной опухоли

Выбор варианта лечения первичной УМ проводится на основе совокупности параметров: размера, локализации первичной опухоли и ее распространения, клинической картины, согласия пациента.

Лечебные режимы включают в себя различные методы органосохранного лечения (брахитерапия, протонная терапия, стереотаксическая лучевая терапия, термотерапия) или хирургическое лечение (энуклеация, экзентерация) (Таблица 2). По данным исследования Collaborative ocular Melanoma study (COMS) 2002 года ОВ пациентов и риск метастазирования при обоих подходах для средних хориоидальных меланом (апикальная высота 2,5–10 мм, базальный диаметр ≤16 мм) статистически значимо не различались, 5-летняя ОВ составила 81 % (95 % ДИ 77–84 %) в группе энуклеации против 82 % (95 % ДИ 79–85 %) в группе брахитерапии (p=0,48, лог-ранговый тест). 5-летний локальный контроль после брахитерапии составил 89,7 % (кумулятивный риск неудачи локального лечения – 10,3 % (95 % ДИ 8,0–13,2 % n=57/650), частота вторичных энуклеаций составила 12,5 % [22]. А по данным исследования COMS 2005 года, кумулятивная вероятность летального исхода после выявления метастазов составила 80 % (95 % ДИ 77-83 %) через 1 год и 92 % (95 % ДИ 89–94 %) через 2 года независимо от метода лечения и размеров первичной опухоли [23].

Таблица 2 – Сравнительная характеристика основных методов лечения первичной увеальной меланомы

Метод лечения	**Показания (размер опухоли)**	**5-летний локальный контроль**	**5-летняя общая выжива-емость (ОВ)**	**Основные преимущества / ограничения**
Брахитерапия с ^{125}I (COMS) [22].	Малые и средние (высота 2,5–10 мм, баз. диаметр ≤16 мм)	89,7 %	82 %	Высокий локальный контроль; доступность; риск вторичной энуклеации ~12,5 %

Продолжение таблицы 2

Протонная терапия [24].	Малые–большие (в т.ч. юкстапапиллярные, крупные T3–T4)	94–97 % (до 10 лет ~88–95 %)	70–85 % (зависит от стадии)	Конформность дозы (Пик Брэгга), возможность лечения сложных локализаций; ограничена доступностью лечебных центров
Стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ) [24].	Малые–большие	92–96 %	70–85 %	Высокий контроль; выше риск витреальных геморрагий по сравнению с протонной терапией
Транспупиллярная термотерапия (ТТТ) + брахитерапия [22]	Малые (высота <3–4 мм, задняя локализация)	70–90 % (часто в комбинации)	Сопоставима с лучевыми методами	Неинвазивность, амбулаторность; ограничена размером и пигментацией опухоли; часто требует комбинации с брахитерапией
Энуклеация [22]	Крупные опухоли, потеря зрения, экстрасклеральное распространение	100 %	81 % (COMS)	Радикальность; отсутствие риска локального рецидива; психологическая нагрузка и потеря глаза

СТЛТ – стереотаксическая лучевая терапия; ТТТ – транспупиллярная термотерапия; COMS – Collaborative Ocular Melanoma Study; ОВ – общая выживаемость

В исследованиях по изучению протонной и стереотаксической лучевой терапии 5-летняя ОВ также составляет 70–85 % (в зависимости от размера опухоли), с локальным контролем 94–97 %. Протонная терапия благодаря физическим свойствам пика Брэгга обеспечивает высокую конформность дозы и потенциальное снижение частоты отдельных осложнений, особенно при юкстапапиллярной локализации и крупных опухолях (T3–T4). Однако выбор конкретного метода должен основываться на индивидуальных особенностях

пациента, размере и локализации опухоли, а также доступности того или иного варианта лечения в конкретном центре [24].

1.3. Адъювантная и неоадъювантная терапия

На сегодняшний день нет убедительных данных об эффективности адъювантной терапии при УМ, и её применение рекомендуется исключительно в рамках клинических исследований.

Первые исследования по изучению адъювантной терапии с дакарбазином, БЦЖ и интерфероном не продемонстрировали преимущества в ОВ [25–27]. В исследовании фазы I/II (n=10) адъювантная иммунотерапия ипилимумабом (3 или 10 мг/кг) у пациентов с высоким риском (GEP-класс 2) 3-летняя выживаемость без отдаленных метастазов составила 80 % (95 % ДИ 58,7-100 %) при медиане наблюдения 36 месяцев, что создало предпосылки к дальнейшему изучению ИКТИ в адъювантном режиме.

Наиболее убедительные на сегодняшний день данные получены в многоцентровом проспективном исследовании II фазы HCRN MEL17-309 (NCT03528408) [28]. На ASCO 2024 впервые были представлены 3-летние результаты исследования. В исследование было включено 52 пациента с высоким риском метастазирования, все пациенты получили терапию ниволумабом в дозе 240 мг и ипилимумабом в дозе 1 мг/кг 1 раз в 6 недель в течение 48 недель. Критерии высокого риска включали: наличие GEP-класса 2 при наибольшем базальном диаметре опухоли ≥12 мм; моносомия хромосомы 3 при апикальной высоте опухоли ≥8 мм; расчётная 3-летняя выживаемость без отдаленных метастазов ≤50 %.

При медиане наблюдения 36 месяцев 3-летняя выживаемость без отдаленных метастазов составила 70,4 % (95 % ДИ 56–85 %) против 43,4 % (95 % ДИ 30–56 %) в propensity score-matched исторической контрольной группе Cooperative Ocular Oncology Group (p = 0,018). Риск прогрессирования был ниже на 48 % в группе с адъювантной терапией (ОР 0,52; 95 % ДИ 0,309–0,888). Частота нежелательных

явлений ≥3 степени составила 54 %, один пациент умер от иммуноопосредованного миокардита [28].

Из таргетных препаратов в адъювантном или неоадъювантном режиме изучались сунитиниб (мультикиназный ингибитор), кризотиниб (ингибитор c-MET) и даровасертиб (селективный ингибитор протеинкиназы C). В ретроспективном исследовании Valsecchi и др. адъювантный сунитиниб у 54 пациентов с высоким риском метастазирования продемонстрировал улучшение ОВ по сравнению с историческим контролем (ОР 0,53; 95 % ДИ 0,29-0,99; p=0,041) [29]. Однако верхняя граница 95 % ДИ, приближающаяся к 1,0, свидетельствует о том, что данные согласуются как с клинически значимым эффектом, так и с практическим отсутствием различий. В рандомизированном исследовании фазы II (NCT02068586) сравнение сунитиниба с вальпроевой кислотой не выявило статистически значимых различий по безрецидивной выживаемости (БРВ). При медиане наблюдения 40,2 месяца 18-месячная БРВ составила 75,6 % (90 % ДИ 63,1–84,3 %) в группе сунитиниба против 62,8 % (90 % ДИ 49,4–73,5 %) в группе вальпроевой кислоты. При этом 9 из 46 пациентов (20 %) не завершили 6-месячный курс сунитиниба из-за токсичности (n=6) или из-за появления отдаленных метастазов (n=3) [30].

Кризотиниб в однорукавном исследовании II фазы (n=32) при медиане наблюдения 47,1 месяца также не продемонстрировал статистически значимого улучшения БРВ (ОР 1,16; 95 % ДИ 0,55-2,47) и ОВ (ОР 0,62; 95 % ДИ 0,23-1,66) . Медиана БРВ составила 34,9 мес. (95 % ДИ 22,8–55,2) против 32,3 мес. (95 % ДИ 29,7–58,5) в группе исторического контроля, медиана ОВ составила 68,3 мес. (95 % ДИ 51,0–НД) против 48,1 мес. (95 % ДИ 37,4-НД) [31].

Даровасертиб в неоадъювантном/адъювантном режиме (исследование NADOM) продемонстрировал выраженное уменьшение размеров первичной опухоли у пациентов с УМ. Медианное уменьшение размера опухоли (максимальное изменение высоты/базального диаметра/объема) составило 11,2 %/ 7,6 % / 22,7 % через 1 месяц лечения и 31,7 % / 11,9 % / 45,3 % через 6 месяцев. На момент представления результатов на ASCO 2024 года 6 пациентам из 9 (67 %),

завершивших неоадъювантную терапию, было проведено органосохраняющее лечение (брахитерапия 5 пациентам и дистанционная лучевая терапия 1 пациенту) [32].

Эти результаты были подтверждены и расширены в исследовании II фазы OptimUM-09 (NCT05907954). По предварительным данным, представленным на ESMO 2025, среди 95 включенных пациентов уменьшение опухоли отмечено у 82–84 % (редукция более чем на 20 % – у 50–60,5 %; более 30 % – у 37,5–44,7 %). В когорте пациентов, которым планировалось выполнение энуклеации, частота сохранения глаза составила 57,1 % (24/42), а у пациентов с редукцией ≥20 % – 95 % (19/20). На основании этих данных начато регистрационное рандомизированное исследование III фазы OptimUM-10 (NCT07015190) [33].

После успеха исследования IMCgp100-202, в котором препарат тебентафусп (IMCgp100) – первый в своём классе биспецифический белок класса ImmTAC (Immune-mobilising monoclonal T-cell receptor Against Cancer) впервые продемонстрировал статистически значимое увеличение ОВ у пациентов с мУМ по сравнению с выбором врача, было инициировано рандомизированное исследование III фазы ATOM (Adjuvant Trial in Ocular Melanoma; NCT06246149). В исследовании планируется включение 290 HLA-A*02:01-позитивных пациентов после лечения первичной УМ с высоким риском метастазирования из 13 стран (недоступно на территории РФ), которые будут рандомизированы 1:1 в группу тебентафуспа или наблюдения. Первичная конечная точка – БРВ; вторичные – ОВ, безопасность и качество жизни; исследовательские – роль циркулирующей опухолевой ДНК как биомаркера минимальной остаточной болезни. Результаты ATOM ожидаются ориентировочно в 2028–2030 гг [34].

1.4. Особенности метастазирования увеальной меланомы

Метастазирование при УМ принципиально отличается от меланомы кожи, вследствие анатомического отсутствия лимфатических сосудов в увеальном тракте диссеминация осуществляется исключительно гематогенным путем. Печень

является основным органом метастазирования в 70–90 % всех случаев; у 46 % пациентов с мУМ печень является единственным пораженным органом. Помимо печени у пациентов с УМ поражаются лёгкие (29 %), кости (17 %), кожа (12 %) и лимфатические узлы (11 %) [35].

Преимущественное поражение печени при УМ обусловлено несколькими механизмами. Во-первых, клетки УМ демонстрируют значительную гиперэкспрессию рецептора тирозинкиназы c-MET, единственным лигандом которого является фактор роста гепатоцитов (HGF), продуцируемый преимущественно печенью. Связывание HGF с c-MET активирует путь RAS-MAPK, который способствует хемотаксису опухолевых клеток [36].

Во-вторых, рецептор инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1R) на поверхности клеток УМ взаимодействует с IGF-1, основным источником которого является именно печень; их взаимодействие запускает путь PI3K/AKT, стимулируя пролиферацию и обеспечивая выживаемость опухолевых клеток в новой среде [36].

В-третьих, рецептор хемокинов CXCR4 на поверхности клеток УМ связывается с его лигандом CXCL12, который секретируется гепатоцитами, синусоидальными эндотелиальными клетками и печёночными миофибробластами и через внутриклеточные сигнальные каскады обеспечивает направленную миграцию опухолевых клеток в паренхиму печени [37].

Совокупность рецепторно-лигандных взаимодействий c-MET/HGF, IGF-1R/IGF-1 и CXCR4/CXCL12 формирует молекулярную основу тропизма клеток УМ к печени и потенциально определяет теоретическую базу для разработки комбинированных подходов в лечении мУМ, сочетающих локальное воздействие на метастатические очаги в печени с системной терапией.

1.5. Системная терапия метастатической увеальной меланомы

1.5.1. Химиотерапия

Стандартная химиотерапия при мУМ обладает низкой эффективностью, ЧОО не превышает 0–5 %, а медиана ОВ не превышает 9–12 месяцев. В крупном метаанализе, включающем 2494 пациентов из 78 публикаций, среди 510 пациентов, получивших различные варианты химиотерапии в первой линии, медиана ОВ составила 1,07 года (95 % ДИ 1,0–1,13). Разница в ОВ между различными режимами химиотерапии была статистически незначима [38].

В исследовании, проведенном в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, эффективность различных режимов химиотерапии статистически значимо не отличалась, наибольшая частота контроля заболевания продемонстрирована при комбинированных режимах – гемцитабин и треосульфаном и паклитаксел с карбоплатином [39].

Для паклитаксела с карбоплатином частота контроля заболевания составила 41 % (стабилизация заболевания зарегистрирована у 9 из 22 пациентов), медиана ВБП составила 2 месяца (95 % ДИ 2-3), медиана ОВ 10 месяцев (95 % ДИ 5-71). Для гемцитабина с треосульфаном частота контроля заболевания составила 45 % (5 из 11 пациентов), медиана ВБП 3 месяца (95 % ДИ 0–19), медиана ОВ не достигнута [39].

Гемцитабин в комбинации с треосульфаном является одним из самых изученных режимов химиотерапии при мУМ. В исследовании по оценке химиочувствительности метастазов увеальной меланомы ex vivo наибольшая активность была продемонстрирована для митоксантрона (33 %), гемцитабина (22 %) и треосульфана (41 %) [40]. В многоцентровом исследовании 2003 года, в которое было включено 14 пациентов из семи различных центров, гемцитабин с треосульфаном продемонстрировали ЧОО, равную 28,6 % (1 полный ответ, 3 частичных ответа и стабилизация в 8 случаях), медиана ОВ составила 61 неделю

(95 % ДИ 54−133), медиана ВБП составила 28,5 недель (95 % ДИ 13−62) и 1-летняя выживаемость составила 80 % [41].

Однако результаты не были подтверждены в рандомизированном исследовании II фазы. 48 пациентов были рандомизированы 1:1 в группу комбинации гемцитабина с треосульфаном и монотерапии треосульфаном. В обеих группах не зарегистрировано ни одного объективного ответа, стабилизация заболевания зарегистрирована у 7 пациентов в группе комбинации и у 3 пациентов в группе с треосульфаном. Медиана ВБП составила 3 месяца (95 % ДИ 1,1-4,9) против 2 месяцев [42].

1.5.2. Ингибиторы контрольных точек иммунитета

Появление ингибиторов контрольных точек иммунитета (ИКТИ) значимо изменило прогноз пациентов с мУМ. В датском популяционном исследовании на основе национального регистра впервые было продемонстрировано увеличение общей выживаемости пациентов с мУМ после использования ИКТИ (анти-PD-1 и анти-CTLA-4) по сравнению со стандартной химиотерапией, 1-летняя ОВ увеличилась с 25 до 41,9 %, а медиана ОВ – с 7,8 мес. до 10 мес. (ОР 0,52; 95 % ДИ 0,34–0,79; p = 0,003). Медиана ВБП увеличилась с 2,5 месяцев до 3,5 месяцев в эру применения иммунотерапии (ОР 0,43; 95 % ДИ 0,28–0,67; p <0,001). ЧОО составила 7 % (3/43) при монотерапии анти-PD-1 и 21,1 % (4/19) на комбинированную иммунотерапию (анти-CTLA-4 и анти-PD-1) [43].

В ретроспективном когортном исследовании НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, в котором было проанализировано 124 пациента получавших различные режимы химиотерапии в период с 2000 по 2017 год и 223 пациента получивших ИКТИ с 2017 по 2024 год, медиана ВБП увеличилась с 3,4 месяцев (95 % ДИ 3,1-4,1) до 9,1 месяцев (95 % ДИ 6,8-14,2) в период доступности ИКТИ, медиана ОВ увеличилась с 5,6 месяцев (95 % ДИ 4,2-6,83) до 21,7 месяцев (95 % ДИ 17,63-27,17), а ЧОО с 0 до 11,8 % соответственно [44]. Это, вероятно, связано не только с возможностью применения ИКТИ, но и с улучшением диспансерного наблюдения

за пациентами после лечения первичной опухоли, а также с реализацией программы раннего выявления метастатических очагов у пациентов высокого риска метастазирования с первичной увеальной меланомой в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина.

Эффективность и переносимость комбинированной иммунотерапии (анти-PD-1 и анти-CTLA-4) продемонстрирована в двух наиболее крупных проспективных исследованиях II фазы GEM-1402 и CA184-187.

В исследовании CA184-187 было включено 33 пациента, ЧОО составила 18 %, включая 1 полный ответ и 4 частичных ответа, медиана ВБП 5,5 мес. (95 % ДИ 3,4-9,5), медиана ОВ 19,1 мес. (95 % ДИ 9,6 - НД), частота НЯ 3-4 ст. составила 40 % [45].

В исследовании GEM-1402 было включено 52 пациента, ЧОО составила 11,5 %, стабилизация заболевания зарегистрирована у 51,9 %, медиана ВБП составила 3,0 мес. (95 % ДИ 2,0–4,1), а медиана ОВ 12,7 мес. (95 % ДИ 7,1–18,3), частота НЯ 3–4 ст. – 57,7 % [46].

При сравнении результатов исследований стоит отметить, что все пациенты в GEM-1402 получили комбинированную иммунотерапию в первой линии с последующей терапией ниволумабом до прогрессирования или непереносимой токсичности, тогда как в исследовании CA184-187 только 57 % пациентов получали терапию в первой линии, а терапия ниволумабом была ограничена двумя годами. Примечательно, что в исследовании CA184-187 были получены численно лучшие результаты, несмотря на более высокую представленность пациентов группы высокого риска по сравнению с GEM-1402. В GEM-1402 было включено больше пациентов со стадией заболевания M1a (78 % против 49 %) и ECOG 0 (84,6 % против 71 %), а также меньше пациентов с повышенным уровнем ЛДГ (32 % против 43 %) [47].

В крупном метаанализе с использованием модели случайных эффектов, включающем 36 статей и 1414 пациентов с мУМ, получавших ИКТИ, ЧОО составила 5,6 % (95 % ДИ 3,7-7,5), медиана ВБП 2,8 мес. (95 % ДИ 2,7 - 2,9), медиана ОВ 11,2 мес. (95 % ДИ 9,6-13,2). ЧОО при монотерапии анти-PD-1

составила 3,4 % (95 % ДИ 1,8–5,1), в то время как при комбинированной иммунотерапии (анти-PD-1 + анти-CTLA-4) – 12,4 % (95 % ДИ 8,0–16,9) (сравнение подгрупп: p <0,001). Частоты контроля заболевания составила 44,3 % и 29,3 % (p=0,03) и ОВ 16,3 мес. (95 % ДИ 13,5–19,7) и 9,8 мес. (95 % ДИ 8,0–12,2) (p <0,001) соответственно [48].

Учитывая сравнительно низкую эффективность ИКТИ при мУМ по сравнению с меланомой кожи, а также отсутствие известных предикторов ответа на иммунотерапию, преодоление резистентности стало одной из основных задач в лечении мУМ. Одним из способов, учитывающих молекулярно-биологические особенности УМ, стало добавление ингибиторов HDACs – препаратов, нацеленных на эпигенетические регуляторы. Механизм действия этой группы препаратов связан с избирательной блокировкой ферментативной активности гистондеацетилазы, что приводит к гиперацетилированию гистоновых остатков. В результате происходит ремоделирование хроматина, способствующее восстановлению нормальной экспрессии генов-супрессоров опухолевого роста, а также подавлению транскрипции онкогенов и восстановлению их эпигенетической регуляции.

В исследовании II фазы PEMDAC оценивалась эффективность ингибитора HDAC энтиностата в комбинации с пембролизумабом. В исследование включено 29 пациентов, ЧОО составила 14 % (95 % ДИ 3,9–31,7), частота контроля заболевания составила 28 %. Медиана ВБП составила 2,1 мес., а медиана ОВ – 13,4 месяцев. Частота нежелательных явлений 3–4 степени составила 28 %, самые частые – повышение уровня щелочной фосфатазы, АЛТ и АСТ, сыпь [49].

1.5.3. Тебентафусп

Прорывом последних лет в лечении мУМ стало одобрение FDA и EMA нового препарата тебентафуспа для лечения HLA-A*02:01-позитивных пациентов с мУМ. Тебентафусп представляет собой рекомбинантный биспецифический fusion-протеин, который одним доменом связывается с комплексом gp100-пептид–

HLA-A*02:01 на поверхности клеток УМ, а вторым доменом с CD3-комплексом на поверхности поликлональных Т-клеток, что приводит к высвобождению провоспалительных цитокинов и цитолитических медиаторов (перфорин, гранзимы), вызывая лизис gp100-положительных опухолевых клеток.

В рандомизированном исследовании III фазы, IMCgp100-202, тебентафусп продемонстрировал увеличение общей выживаемости у пациентов с HLA-A*02:01-позитивной мУМ (45 % от всей популяции) в первой линии, по сравнению с контрольной группой. В исследование было включено 378 пациентов, которые были рандомизированы в отношении 2:1 в группу тебентафуспа или контрольную группу (препарат по выбору исследователя: ипилимумаб 12 %, дакарбазин 6 %, пембролизумаб 82 %). По данным 3-летнего наблюдения медиана ОВ составила 21,6 против 16,9 мес. (ОР 0,68; 95 %ДИ 0,54–0,87); 3-летняя выживаемость 27 % против 18 %, 6-месячная ВБП составила 31 % против 19 %. (ОР 0,73; 95 % ДИ 0,58–0,94; p = 0,01), медиана ВБП 3,4 против 2,9 мес. (ОР 0,76; 95 % ДИ 0,6–0,97). ЧОО составила 11 % и 5 % в группе контроля. Нежелательные явления 3–4 степени зарегистрированы у 47 % пациентов получивших тебентафусп, чаще всего регистрировались – кожная токсичность, включая сыпь (83 %), пирексия (76 %) и зуд (69 %). Лишь у 2 % пациентов лечение было прекращено, в связи с развитием серьезных нежелательных явлений [50, 51].

Прямое сравнение тебентафуспа с комбинированной иммунотерапией (ипилимумаб + ниволумаб) в рандомизированных исследованиях не проводилось. Однако данные непрямого сравнения, полученные в систематическом обзоре и метаанализе 2023 года, демонстрируют существенное преимущество тебентафуспа по ОВ 22,4 мес.(95 % ДИ 19,9-29,6) против 15,7 мес. (95 % ДИ 14,4-17,9) при использовании ипилимумаба с ниволумабом – ОР 0,641 (95 % ДИ 0,449-0,915), после корректировки на исходные характеристики пациентов с использованием методов matching-adjusted indirect comparison (MAIC) ОР снизилось до 0,386 (95 % ДИ 0,236–0,631) [52]. В Российской Федерации регистрация тебентафуспа в ближайшей перспективе не ожидается.

1.5.4. Таргетная терапия

Таргетная терапия, направленная против сигнальных путей ниже GNAQ/GNA11 – PLCβ/PKC, RAF/MEK/ERK, PI3K/AKT/MTOR и Trio/Rho/Rac/YAP1, остаётся активной областью разработки [53].

Траметиниб изучался в нескольких исследованиях и продемонстрировал скромную эффективность при мУМ. В исследовании I фазы зарегистрировано 8/16 (50 %) случаев стабилизации заболевания, длительность ответа на терапию у 4/16 (25 %) пациентов составила более 16 недель, включая 2 пациентов, которые получали лечение не менее 40 недель [54].

Другой селективный MEK1/2 ингибитор, селуметиниб в комбинации с дакарбазином, в исследовании SUMIT III фазы показал незначительное увеличение медианы ВБП и приемлемую токсичность. В исследование включено 129 пациентов, которые были рандомизированы 3:1 в две группы селуметиниб с дакарбазином или плацебо с дакарбазином. ЧОО составила 3 % в группе селуметиниба и 0 % в группе плацебо (p=0,36). Медиана ВБП составила 2,8 против 1,8 мес. (ОР 0,78; 95 % ДИ 0,48–1,27; p=0,32) в группе плацебо. Препарат не показал статистически значимого превосходства по ОВ и не был одобрен FDA. Наиболее частые НЯ: тошнота 62 %, сыпь 57 %, диарея 44 %, периферические отеки 43 % [55]. Низкая эффективность MEK-ингибиторов при мУМ частично объясняется механизмами реактивации сигнального пути через параллельную активацию PKC и компенсаторную активацию PI3K/AKT.

Преодоление данного ограничения потенциально возможно с использованием даровасертиба (IDE196) – первого в своем классе перорального высокоселективного ингибитора PKC, действующего непосредственно на точку конвергенции сигналов GNAQ/GNA11. В исследовании I/II фазы (NCT03947385, n=75) наилучшие результаты получены для комбинации даровасертиба с кризотинибом – уменьшение или стабилизация заболевания наблюдалась у 100 % пациентов [56]. На Society for Melanoma Research Congress 2025 года были доложены первые результаты исследования OptimUM-01, I/II фазы (NCT03947385)

по изучению комбинации даровасертиба с кризотинибом в 1-й линии у HLA-A*02:01-негативных пациентов с мУМ. Медиана ОВ составила 21,1 мес. (95 % ДИ 12,5–27,1), медиана ВБП составила 7,0 мес. (95 % ДИ 3,8–7,7), ЧОО составила 34,1 %, что превосходит исторические данные по эффективности системной терапии. У 12 (27,3 %) пациентов зарегистрированы нежелательные явления 3–4 степени, только у 4,5 % терапия была отменена из-за развившихся осложнений. Наиболее частыми осложнениями (>30 %) были диарея, тошнота, отеки, рвота, дерматит, гипоальбуминемия и утомляемость [57].

Ожидаются результаты регистрационного рандомизированного исследования II/III фазы OptimUM-02 (NCT05987332), завершен набор 435 пациентов, которые были рандомизированы в группу даровасертиба с кризотинибом или в группу терапии по выбору исследователя (пембролизумаб, ипилимумаб + ниволумаб или дакарбазин).

Таким образом, системная терапия мУМ остаётся сложной клинической проблемой: несмотря на существенный прогресс последних лет – от ограниченной эффективности химиотерапии до регистрации тебентафуспа и обнадеживающих данных об ингибиторах PKC, у подавляющего большинства пациентов не удается достичь длительного контроля над заболеванием (Таблица 3), что обуславливает необходимость поиска как новых системных агентов, так и рациональных комбинированных подходов с локальными методами воздействия.

Таблица 3 – Сводная таблица по основным опциям системной терапии метастатической увеальной меланомы

Исследование / Источник	**Фаза**	**n**	**Препарат(ы)**	**ЧОО, %**	**мВБП (95 % ДИ), мес**	**мОВ (95 % ДИ), мес**	**НЯ 3–4 ст., %**
Метаанализ Rantala et al. [38]	Мета	510	Различные режимы ХТ	0–5	1,8–7,2	12,8	–

Продолжение таблицы 3

Назарова В.В. и др. [39]	Ретро	22	Паклитаксел + Карбоплатин	0	2 (2–3)	10,0 (5–71)	0
Назарова В.В. и др. [39]	Ретро	11	Гемцитабин + Треосульфан	0	3,0 (0–19)	НД	0
РКИ фаза II [42]	II	48	Гемцитабин + Треосульфан	0	3,0	–	17
РКИ фаза II [42]	II	48	Треосульфан	0	2,0	–	–
CA184-187 (Pelster 2021) [45]	II	33	Ипилимумаб + Ниволумаб	18 (7,0–35,0)	5,5 (3,4–9,5)	19,1 (9,6–НД)	40
GEM-1402 (Piulats 2021) [46]	II	52	Ипилимумаб + Ниволумаб	11,5 (4,4–23,4)	3,0 (2,0–4,1)	12,7 (7,1–18,3)	36
Метаанализ [48]	Мета	913	Анти-PD-1/CTLA-4/PDL-1	3,4 (1,3–5,4)	2,3 (1,7–2,9)	9,8 (7,7–11,9)	14,0
Метаанализ [48]	Мета	496	Анти-PD-1+ CTLA-4	12,4 (8,4–16,4)	3,0 (2,4–3,6)	16,3 (13,1–19,5)	29,3–32,7
PEMDAC [49]	II	29	Энтиностат + Пембролизумаб	14 (4,0–32,0)	2,1 (1,4–4,4)	13,4 (11,0–НД)	28
IMCgp100-202 3-yr [50]	III	378	Тебентафусп	11	3,4 (3,0–5,4)	21,6 (19,0–24,3)	~47
IMCgp100-202 3-yr [50]	III	378	Терапия по выбору врача	5	2,9 (2,8–3,9)	16,9 (12,9–19,8)	–
SUMIT [55]	III	129	Селуметиниб + Дакарбазин	3	2,8 (1,5–4,1)	НД	~60
SUMIT [55]	III	129	Плацебо+ Дакарбазин	0	1,8 (1,4–2,8)	НД	–

Продолжение таблицы 3

OptimUM-01 [57]	II/III	44	Даровасертиб + Кризотиниб	34,1	7,0 (4,2–9,8)	21,1 (15,2–НД)	27,3

ЧОО – частота объективного ответа; мВБП – медиана выживаемости без прогрессирования; ДИ – доверительный интервал; мОВ – медиана общей выживаемости; НЯ – нежелательные явления; ХТ – химиотерапия; РКИ – рандомизированное клиническое исследование; НД – не достигнуто

1.6. Локальные методы лечения метастатической увеальной меланомы

Хирургическая резекция метастазов в печени остается наиболее эффективным методом лечения при УМ у пациентов с солитарным поражением печени. В систематическом обзоре Hameed A.M. и соавт. (2014), включающем 13 серий наблюдений и 551 пациента, медиана ОВ после резекции составила 24 месяца, при достижении R0 резекции 25 месяцев (с разбросом медиан в исследованиях от 9,5 до 65,6 месяца) против 16 месяцев (11,7–29 месяцев) при R1/2 резекции. 1-, 3- и 5-летняя выживаемости составили 70 % (диапазон 39–100 %), 36 % (диапазон 10,2–53 %) и 24 % (диапазон 3–53 %) соответственно. Важным критерием отбора пациентов для хирургического лечения является время от лечения первичной опухоли до появления метастазов; медиана этого интервала в исследованиях достигает 54 месяца, в то время как среди пациентов с меньшим интервалом (менее 5 лет от лечения первичной опухоли) риск рецидива после резекции остается крайне высоким [58]. Основное ограничение метода – применимость только к 10–15 % популяции с мУМ, у большей части пациентов диагностируется билобарное множественное поражение печени [59].

На сегодняшний день наиболее эффективным локальным методом при множественном поражении печени является изолированная гипертермическая перфузия печени мелфаланом. В рандомизированном исследовании III фазы SCANDIUM по сравнению ИПП (n=43) с терапией по выбору врача (n=44) – 49 % получили химиотерапию, 39 % иммунотерапию, остальные 9 % пациентов получили другие виды локального лечения, 1 пациент (~3 %) получил только паллиативную симптоматическую терапию. ЧОО составила 40 % против 4,5 % в

контрольной группе (p <0,0001), медиана ВБП 7,4 vs 3,3 мес. (ОР 0,21 95 % ДИ 0,12–0,36). медиана ВБП по очагам в печени 9,1 vs 3,3 месяца. Медиана ОВ составила 21,4 против 17,3 месяцев (ОР 0,64 95 % ДИ 0,37–1,10), двухлетняя ОВ – 46,5 % против 29,5 % (p=0,10, лог-ранговый тест). В группе ИПП зарегистрировано 11 серьезных нежелательных явлений и один летальный исход, связанный с проводимой терапией. В группе по выбору врача зарегистрировано 7 серьезных нежелательных явлений [60]. Различия по ОВ не достигли статистической значимости, что, по-видимому, отчасти объясняется последующим применением эффективных методов лечения в контрольной группе после закрытия набора. Основное ограничение – объем поражения печени менее 50 % паренхимы, высокая частота послеоперационных осложнений.

Трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ) является наиболее широко доступным методом локорегионарного воздействия на метастазы УМ в печени. По различным данным ЧОО варьируется от 0 до 57 %, медиана ОВ от 5 до 23 месяцев. Эта неоднородность обусловлена, прежде всего, различиями в дозировке, химиотерапевтических агентах и критериях включения, некоторые авторы включали пациентов с низкой степенью метастатического поражения печени, в то время как другие набирали пациентов с метастатическим поражением печени более чем 50 % [21]. В систематическом обзоре Каприна А.Д. и соавторов медиана ОВ составила 17,1 месяцев в группе ИПП против 9,7 месяцев в группе ТАХЭ, медиана ВБП составила 9,1 против 4,3 месяцев, ЧОО 45,3 % против 40,1 %. Частота осложнений III и IV степени по шкале Clavien–Dindo составила 38,4 % против 22,4 % в группе ТАХЭ [61].

Радиоэмболизация (SIRT) микросферами, нагруженными иттрием-90 (Y-90), через питающие артерии обеспечивает прицельную доставку высоких доз бета-излучения к метастатическим очагам в печени. По данным систематического обзора 11 исследований, включающих 268 пациентов, частота контроля заболевания составила 67,6 %, медиана ОВ 12,3 месяца (при этом в зависимости от исследования медианы варьировали в диапазоне от 2,8 до 18,6 месяца), медиана ВБП по очагам в печени 5,4 месяцев (диапазон медиан в исследованиях: 1,3–11,1

месяца) [62]. Ключевым преимуществом метода является возможность применения при множественном билобарном поражении печени, где другие методы неприменимы; к недостаткам относится низкая доступность метода.

При олигометастатическом поражении возможно также использование стереотаксической лучевой терапии (СТЛТ) или абляционных методов. В метаанализе, включающем 2238 пациентов с метастазами в печени, в том числе с метастазами меланомы, или гепатоцеллюлярной карциномой, 2-летний локальный контроль для метастазов в печени при СТЛТ составил 83,6 % против 60 % при РЧА ($p < 0{,}001$) [63].

Прорывом последних лет в локорегионарном лечении стала чрескожная перфузия печени (ЧПП), минимально инвазивная эндоваскулярная процедура с использованием системы фильтрации (CHEMOSAT/HEPZATO), позволяющая доставлять высокие дозы мелфалана (3 мг/кг) в печень. В исследовании III фазы FOCUS было включено 102 пациента, из них 91 проведена ЧПП, ЧОО составила 36,3 %, из них 7,7 % полных ответов. Медиана ВБП составила 9,0 мес. (95 % ДИ 6,34–11,56), медиана ОВ 20,5 мес. (95 % ДИ 16,79–25,26). Нежелательные явления 3–4 степени зарегистрированы у 81,1 % пациентов, включая тромбоцитопению (54,7 %), лейкопению (33,7 %), анемию (32,6 %) и нейтропению (29,5 %). Серьезные нежелательные явления зафиксированы у 45,3 % пациентов, однако летальных исходов, ассоциированных с процедурой, зарегистрировано не было [64]. Сводные данные представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Сводная таблица по основным опциям локального лечения метастатической увеальной меланомы

Метод / Исследование	**Дизайн**	**n**	**ЧОО, %**	**мВБП/ВБП по печени (95 % ДИ), мес**	**мОВ (95 % ДИ), мес**	**Особенности**
Хирургия (Hameed 2014) [58]	МА	551	–*	–	24 (R0: 25)	10–15 % популяции, солитарное поражение

Продолжение таблицы 4

ИПП мелфаланом (SCANDIUM) [8]	РКИ III	43	40	7,4 (5,2–11,6)/ 9,1	21,4 (19,0–30,4)	Однократно; поражение <50 %; инвазивность
ТАХЭ [61]	МА	–	40,1	4,3	9,7	Повторяемость; поражение <75 %;
Радиоэмболизация Y-90 [62]	МА	268	–	5,4	12,3	Низкая доступность
ЧПП (FOCUS) [64]	III	91	36,3	9,0 (6,3–11,6)	20,5 (16,6–24,4)	Повторяемость; поражение <50 %, малоинвазивность

ЧОО – частота объективного ответа; ВБП/мВБП – выживаемость без прогрессирования / медиана выживаемости без прогрессирования; ДИ – доверительный интервал; мОВ – медиана общей выживаемости; МА – мета-анализ; РКИ – рандомизированное клиническое исследование; ИПП – изолированная перфузия печени; ТАХЭ – трансартериальная химиоэмболизация; ЧПП – чрескожная перфузия печени

1.7. Комбинированные подходы в лечении метастатической увеальной меланомы

Комбинированные подходы с сочетанием системной терапии и локальных методов – одно из наиболее перспективных направлений в лечении мУМ. Локальные методы – регионарная химиотерапия или лучевая терапия индуцируют массивную гибель опухолевых клеток с высвобождением опухолевых антигенов, DAMP (damage-associated molecular patterns) и неоантигенов, которые захватываются дендритными клетками и презентируются Т-клеткам, что может потенцировать эффекты ИКТИ.

СТЛТ является технически наиболее доступным методом локального воздействия, применимым как при метастазах в печени, так и при метастазах в других органах. В исследовании Grynberg S и соавторов 2022 года из 38 пациентов с мУМ получивших терапию ИКТИ, 9 пациентам дополнительно была проведена дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) или СТЛТ. 5 пациентам проведена СТЛТ на очаги в печени, 1 – СТЛТ на очаг в костях, 1 – СТЛТ двух симптомных метастазов в головном мозге, 1 – ДЛТ на очаг в желудке, 1 – ДЛТ на очаги в костях. 7

пациентов получили терапию ипилимумабом с ниволумабом, 2 – анти-PD-1 в монорежиме. ЧОО составила 44 % против 10 % ($p < 0,05$) в группе без ЛТ, медиана ВБП 22 месяца против 3 месяцев (ОР = 0,37, p = 0,036), медиана ОВ 26 против 7,5 месяцев (ОР = 0,34, p = 0,03) [9].

В итальянском ретроспективном исследовании 2023 года 22 пациентам была проведена иммунотерапия пембролизумабом в сочетании с лучевой терапией на метастазы в печени. ЧОО составила 27,3 % (6 частичных ответов), стабилизация у 3 пациентов (13,6 %), медиана ВБП 4,8 мес. (95 % ДИ 3,0–11,0), ВБП через 6 месяцев - 45,4 %. Медиана ОВ 21,2 мес. (95 % ДИ 11,8–30,5), а показатель ОВ через 1 год – 72,7 %. Не было зарегистрировано нежелательных явлений, связанных с лучевой терапией или имеющих 3–4 степень тяжести [65].

В ретроспективном когортном исследовании НМИЦ онкологии Блохина 24 пациентам с мУМ была проведена СТЛТ на очаги (в печени 85 %, костях 7,5 % и мягких тканях 7,5 %) в сочетании с ИКТИ (анти-PD-1–64 %/анти-PD-1+анти-CTLA-4–36 %). ЧОО составила 39,1 % (8,7 % полных ответов и 30,4 % частичных ответов), медиана ВБП – 11,6 мес. (95 % ДИ 5,4–14,4), а медиана ОВ – 27,6 мес. (95 % ДИ 16,9–49,1), что превышает данные литературы для локальных методов лечения и иммунотерапии при мУМ [66].

Первым проспективным рандомизированным исследованием, оценивающим сочетание ИПП с иммунотерапией, стало исследование SCANDIUM 2 (Ib фазы). 18 пациентов были рандомизированы в группу А (ИПП → ипилимумаб 3 мг/кг + ниволумаб 1 мг/кг, 4 цикла, затем ниволумаб 480 мг в течение 1 года) или в группу Б (1 цикл неоадъювантного ипилимумаба 3 мг/кг+ниволумаба 1 мг/кг → ИПП → 3 цикла ипилимумаба/ниволумаба + ниволумаб поддерживающий). Трое пациентов не прошли запланированную ИПП, один из-за осложнений в периоперационном периоде (группа А), один из-за обширного метастатического поражения печени (более 50 % объема) (группа Б) и один из-за энцефалита, связанного с неоадъювантным курсом иммунотерапии ипилиумаб+ниволумаб (группа Б). ЧОО составила 38 % (57 % в группе А (5/8) и 22 % в группе В (2/9)), медиана ВБП 11,8 мес. (95 % ДИ 8,0-15,6) в группе А и 6,0 мес. (95 % ДИ 5,5-6,5) в группе Б. При

минимальном периоде наблюдения в 18 месяцев, медиана ОВ составила 18,2 месяца (95 %ДИ 13,2-НД) в группе А и 17,2 месяца (95 % ДИ 14,0-НД) в группе Б. В каждой группе было по десять серьезных нежелательных явлений, связанных с лечением. Количество НЯ, связанных с ИПП, было одинаковым в обеих группах, частота иммуноопосредованных нежелательных явлений была выше в группе Б [10, 67]. Режим последовательного применения ИПП и иммунотерапии (группа А) был ассоциирован с более высокими результатами при меньшей иммунологической токсичности по сравнению с неоадъювантной стратегией (группа Б).

В рандомизированном исследовании CHOPIN II фазы получены наиболее убедительные данные по эффективности комбинированных подходов. 76 пациентов были рандомизированы 1:1 в группу ЧПП-монотерапии (мелфалан 3 мг/кг, максимум 220 мг, введения на 1-й и 7-й неделях; n = 38) или группу комбинированного лечения (ЧПП по той же схеме и ипилимумаб 1 мг/кг + ниволумаб 3 мг/кг в/в каждые 3 недели на 0, 3, 6 и 9-й неделях, без поддерживающей терапии; n = 38). Медиана наблюдения составила 24,9 месяца, первичная конечная точка – 1-летняя ВБП составила 54,7 % в группе комбинации против 15,8 % в группе ЧПП (ОР 0,34; 95 % ДИ 0,19–0,60; p=0,0002). По данным финальной публикации в Lancet Oncology, медиана ВБП составила 12,8 мес. против 8,3 мес., медиана ОВ – 23,1 против 19,6 мес. (ОР 0,39; 95 % ДИ 0,20–0,77; p=0,0065), 2-летняя ОВ – 49,6 % против 22,1 %, ЧОО – 76,3 % против 39,5 %. Нежелательные явления 3–4 степени тяжести, связанные с лечением, наблюдались у 31 (82 %) из 38 пациентов, получавших комбинированную терапию, по сравнению с 15 (41 %) из 37 пациентов, получавших только ЧПП, что объясняется как более высокой частотой тяжелых нежелательных явлений, связанных с ЧПП, так и иммуноопосредованных нежелательных явлений. Наиболее распространенными нежелательными явлениями 3–4 степени тяжести были тромбоцитопения, лейкопения, повышение уровня γ-глутамилтрансферазы. В группе комбинированной терапии произошел один случай смерти, связанный с лечением (из-за синдрома тройного М – миокардит, миастения, миозит) [68].

Наряду с ИКТИ в комбинированных подходах активно изучается тебентафусп. Мультицентровое ретроспективное когортное исследование Lim и соавторов 2025 года (n = 30) показало, что медиана ВБП на монотерапии тебентафуспом (ВБП1) составила 5,8 мес. (95 % ДИ 2,8–13,4). При добавлении локальных методов лечения (ДЛТ, ТАХЭ, РЧА и др.) общая медиана времени до повторного прогрессирования (суммарная ВБП1 + ВБП2) составила 14,8 месяца (95 % ДИ 9,2–НД). ЧОО на монотерапии тебентафуспом составляла 12 % (95 % ДИ 3–32 %), тогда как после проведения локального лечения ЧОО в этой группе составила 28 % (95 % ДИ 14–47 %). Показатель контроля над заболеванием составил 44 % (95 % ДИ 25–65 %) и 63 % (95 % ДИ 44–78 %) соответственно. Снижение циркулирующей опухолевой ДНК наблюдалось у 100 % пациентов после локального контроля. Отмен тебентафуспа из-за токсичности локальной терапии не было [69].

Таким образом, сочетание методов локального воздействия с системной терапией (Таблица 5) может обеспечить синергетический эффект, обусловленный иммуноактивацией через механизм иммуногенной гибели клеток. Вместе с тем реализация данного подхода, оптимальный выбор между различными методами локорегионарного воздействия, эффективная последовательность применения иммунотерапии и локального лечения, а также предикторы ответа на комбинированную терапию остаются недостаточно изученными и требуют проведения клинических исследований.

Таблица 5 – Сводная таблица клинических исследований комбинированных подходов при метастатической увеальной меланоме

Исследование / Источник	**Дизайн**	**n**	**ЧОО, %**	**мВБП (95 % ДИ), мес**	**мОВ (95 % ДИ), мес**	**НЯ 3–4 ст.**
СТЛТ+ИКТИ, Grynberg S. 2022 [9]	Ретро	9	44	22	26	33 %
СТЛТ+ИКТИ, Rossi. 2023 [65]	Ретро	22	27,3	4,8 (3,0–11,0)	21,2 (11,8–30,5)	0 %

Продолжение таблицы 5

СТЛТ+ИКТИ, НМИЦ Блохина [66]	Ретро	24	39,1	11,6 (5,4–14,4)	27,6 (16,9–49,1)	8,3 %
ИПП+ИКТИ SCANDIUM 2 [60, 67]	Ib РКИ	18	38 (57 vs 22)	11,8 (8,0–15,6) vs 6,0 (5,5–6,5)	18,2 (13,2-НД) vs 17,2 (14,0-НД)	89 %
ЧПП+ИКТИ CHOPIN [68]	II РКИ	76	76,3	12,8	23,1	82 %
Локальные методы+Тебентафусп Lim 2025 [69]	Ретро	30	28	14,8 (9,2-НД)	–	–

ЧОО – частота объективного ответа; мВБП – медиана выживаемости без прогрессирования; ДИ – доверительный интервал; мОВ – медиана общей выживаемости; НЯ – нежелательные явления; СТЛТ – стереотаксическая лучевая терапия; ИКТИ – ингибиторы контрольных точек иммунитета; ИПП – изолированная перфузия печени; ЧПП – чрескожная перфузия печени; РКИ – рандомизированное клиническое исследование; Ретро – ретроспективное исследование

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационная работа выполнена на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России и включает две основные части. Первая часть представляет собой ретроспективное когортное исследование реальной клинической практики у пациентов с мУМ, обратившихся в учреждение в период с 2019 по 2025 гг.

Вторая часть включает два проспективных несравнительных когортных исследования: оценку комбинации ИКТИ со стереотаксической лучевой терапией (ИКТИ + СТЛТ) и оценку комбинации ИКТИ с изолированной перфузией печени мелфаланом (ИКТИ + ИПП).

В первую часть включались все пациенты с установленным диагнозом мУМ, обратившиеся в НМИЦ им. Н.Н. Блохина, ОГБУЗ «Костромской онкологический диспансер» или ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ в период с 1 января 2019 г. по 31 декабря 2025 г. Цель данной части – описать реальную клиническую практику ведения пациентов с мУМ, оценить абсолютные показатели выживаемости и провести IPTW-скорректированное сравнение вариантов первой линии терапии: системной терапии, локального лечения и комбинированного подхода (сочетание системной терапии и локального лечения).

Вторая часть работы включала два самостоятельных проспективных несравнительных когортных исследования с разными критериями включения: (1) ИКТИ + СТЛТ; (2) ИКТИ + ИПП. Набор пациентов в проспективные когорты был начат в сентябре 2019 года и продолжается по настоящее время. Пациенты, включенные в проспективные когорты, одновременно входят в общую ретроспективную когорту, поскольку не противоречат критериям включения.

Расчет размера выборки для проспективных исследований: исходя из ожидаемого увеличения 6-месячной ВБП с 30 % (исторический показатель эффективности ИКТИ) до 60 % при добавлении локального метода лечения (СТЛТ или ИПП) при мощности исследования 80 % и вероятности ошибки альфа – 5 % и потери 10 % необходимо включение 22 пациентов. Таким образом, планировалось

включить не менее 22 пациентов в когорту ИКТИ + СТЛТ и не менее 22 пациентов в когорту ИКТИ + ИПП.

Общие критерии включения в проспективные исследования: пациенты старше 18 лет на момент постановки диагноза мУМ, ранее не получавшие системной терапии, с ECOG 0–1, имеющие как минимум один измеряемый очаг по критериям RECIST 1.1.

Критерии включения в когорту ИКТИ + СТЛТ: невозможность выполнения хирургического вмешательства по поводу солитарных метастатических очагов, время от лечения первичной опухоли до появления метастатических очагов < 5 лет, количество метастатических очагов не превышает трех на один орган, размеры метастатического очага не более 3 см, техническая возможность проведения лучевой терапии.

Критерии включения в когорту ИКТИ + ИПП: множественное метастатическое поражение печени <50 % паренхимы по данным МРТ при отсутствии или наличии единичных нетаргетных внепеченочных очагов, отсутствие противопоказаний к хирургическому вмешательству.

В рамках системной иммунотерапии применялись ИКТИ: монотерапия препаратами анти-PD-1 (пембролизумаб 200 мг каждые 3 недели или 400 мг каждые 6 недель, ниволумаб 240 мг каждые 2 недели или 480 мг каждые 4 недели, пролголимаб 1 мг/кг каждые 2 недели) или терапия анти-PD-1 + анти-CTLA-4 (ипилимумаб 3 мг/кг + ниволумаб 1 мг/кг или нурулимаб 1 мг/кг + пролголимаб 3 мг/кг) каждые 3 недели (4 введения) с последующей поддерживающей терапией анти-PD-1. Выбор режима иммунотерапии осуществлялся лечащим врачом согласно действующим инструкциям по медицинскому применению и протоколам клинических рекомендаций.

Стереотаксическая лучевая терапия проводилась с соблюдением всех требований к высокотехнологичному лучевому лечению на линейных ускорителях Varian Clinac с использованием 3-мерной конформной лучевой терапии (3D-CRT); при наличии преимуществ с точки зрения распределения дозы и лучевой нагрузки на критические органы, с использованием технологии подведения дозы IMRT

(лучевая терапия с модуляцией интенсивности) или с использованием роботизированной системы CyberKnife (Accuray).

ИПП мелфаланом выполнялась в ОГБУЗ «Костромской онкологический диспансер» – единственном центре в Российской Федерации, проводящем данную процедуру, на момент проведения исследования. Процедура проводилась с применением в качестве цитостатика – мелфалана в дозировке 100 мг.

Первичная конечная точка в проспективных исследованиях – 6-месячная ВБП (выживаемость без прогрессирования).

Вторичные конечные точки – частота объективного ответа, частота объективного ответа по облученным очагам (для когорты с СТЛТ), ВБП, ВБП по очагам в печени (для когорты с ИПП), ОВ, частота нежелательных явлений.

Оценка ответа проводилась с использованием критериев RECIST 1.1 по результатам КТ/ПЭТ-КТ с 18-ФДГ и МРТ органов брюшной полости с в/в контрастированием каждые 9–12 недель. Нежелательные явления (НЯ) документировались и классифицировались согласно NCI CTCAE версии 5.0. Послеоперационные осложнения после ИПП оценивались по классификации Clavien–Dindo.

Статистический анализ проводился с использованием языка R (версия 4.4). Применялись следующие пакеты: survival и survminer – для анализа выживаемости и визуализации кривых Каплана–Мейера; WeightIt – для расчёта пропенсити-скоров и весов IPTW; mice – для множественной импутации пропущенных значений; rmst2 и survRM2 – для оценки ограниченного среднего времени выживаемости (RMST); cobalt – для оценки баланса ковариат; ggplot2 и ggsurvfit – для построения графиков.

Количественные показатели представлены в виде среднего (стандартное отклонение (СО)) и медианы [минимум; максимум]. Категориальные переменные приводятся в формате n (%), где процент рассчитан от числа пациентов с имеющимися данными по данному признаку; число наблюдений с пропущенными значениями указывается отдельно.

ВБП определялась от даты начала терапии до прогрессирования или смерти; при отсутствии события пациенты цензурировались на дату последнего контакта. ОВ определялась от даты начала лечения до даты смерти по любой причине или последнего контакта с пациентом.

Для оценки доступности противоопухолевого лечения в общей когорте пациентов с метастатической увеальной меланомой использован метод конкурирующих событий с построением кумулятивной заболеваемости методом Аалена–Йохансена.

В первой части для устранения наблюдаемого конфаундинга применялось взвешивание по обратной вероятности лечения (IPTW). Индивидуальные пропенсити-скоры рассчитывались с помощью мультиномиальной логистической регрессии. Перечень ковариат для модели пропенсити-скора определялся заранее на основании клинических предпосылок (факторы, одновременно влияющие на выбор вида терапии и на прогноз): возраст, пол, время от лечения первичной опухоли до появления метастазов, наличие метастазов в печени, количество очагов в печени, размер наибольшего очага, наличие внепеченочных метастазов, уровень ЛДГ. Стабилизированные веса ограничивались на уровне 95-го перцентиля. Качество балансировки ковариат до и после взвешивания оценивалось по стандартизированной разнице средних (SMD).

Пропущенные значения были восполнены методом множественной импутации (MICE; m=50). Проверка допущения о пропорциональности рисков выполнялась с помощью теста Шенфельда; при его нарушении ограниченное среднее время выживаемости (RMST) являлось предпочтительной мерой сравнения.

Подгрупповой анализ по ОВ для поиска предикторов, для сравнения вариантов терапии носил исследовательский характер и проводился без поправки на множественность сравнений внутри подгрупп.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Результаты лечения пациентов с метастатической увеальной меланомой с 2019 по 2025 гг.

3.1.1. Клиническая характеристика всех пациентов с мУМ

С 2019 год по 2025 год проанализировано 644 пациента с увеальной меланомой из них 484 (75,2 %) пациента с мУМ, 160 пациентов без отдаленных метастазов. Для анализа доступны данные 302 пациентов с мУМ, из них 180 (59,6 %) женщин и 122 (40,4 %) мужчин. Средний возраст на момент постановки диагноза мУМ составил 55,5 ± 12,3 года (медиана 56 лет [47,0–64,8], диапазон 22–83 года). Распределение пациентов по центрам: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России – 277 (91,7 %), ОГБУЗ «Костромской онкологический диспансер» – 15 (5,0 %), ГБУЗ ММНКЦ им. С.П. Боткина ДЗМ – 10 (3,3 %). Клиническая характеристика всей когорты представлена в таблице 6.

Таблица 6 – Клиническая характеристика пациентов с метастатической увеальной меланомы (n=302)

Характеристика	n / значение	%
Пол		
Женский	180	59,6
Мужской	122	40,4
Возраст на момент постановки диагноза мУМ (лет)		
Среднее (СО)	55,5 (12,3)	–
Медиана [мин; макс]	56,0 [22; 83]	–
Время от лечения первичной опухоли до постановки диагноза мУМ (лет)		
Среднее (СО)	3,9 (4,6)	–
Медиана [мин; макс]	2,4 [0,0; 33,3]	–
Синхронные метастазы (0 лет)	15	5,0

Продолжение таблицы 6

< 3 лет	153	50,7
3–5 лет	60	19,9
> 5 лет	74	24,5
Т-стадия первичной опухоли		
Т1	13	4,3
Т2	58	19,2
Т3	86	28,5
Т4	31	10,3
Нет данных	114	37,7
Метод лечения первичной опухоли		
Энуклеация	195	64,6
Брахитерапия	87	28,8
СТЛТ	14	4,6
Протонная терапия	2	0,7
Экзентерация	2	0,7
Нет данных	2	0,7
Верификация диагноза мУМ		
Биопсия очага в печени	103	34,1
Биопсия внепечёночного очага (при наличии поражения печени)	15	5,0
Биопсия внепечёночного очага (без поражения печени)	10	3,3
Цитологическая верификация	8	2,6
Клинически (КТ/МРТ + анамнез)	61	20,2
Нет данных	105	34,8
Метастазы в печени		
Да	276	91,4
Нет	26	8,6

Продолжение таблицы 6

Количество очагов в печени (n=235 с данными)		
≤ 5 очагов	65	27,7*
5–20 очагов	72	30,6*
> 20 очагов (множественное)	98	41,7*
Нет данных	41	14,9
Размер наибольшего очага, мм (n=213 с данными)		
Среднее (СО)	43,4 (39,3)	–
Медиана [мин; макс]	29,0 [5; 230]	–
≤ 10 мм	17	8,0*
11–20 мм	52	24,4*
21–30 мм	49	23,0*
31–50 мм	44	20,7*
51–100 мм	32	15,0*
> 100 мм	19	8,9*
Нет данных	89	29,5
Внепеченочные метастазы		
Нет	190	62,9
Да	112	37,1
в том числе: легкие	56	18,5
кости	45	14,9
лимфоузлы	18	6,0
мягкие ткани	17	5,6
поджелудочная железа	7	2,3
головной мозг	4	1,3
Уровень ЛДГ		
Нет данных	165/302	54,6
Норма (n=137 с данными)	103	75,2*

Продолжение таблицы 6

До 2 ВГН	17	12,4*
2–5 ВГН	14	10,2*
Более 5 ВГН	3	2,2*
Гистологический тип опухоли (n=122 с данными)		
Эпителиоидноклеточная	51	41,1*
Веретеноклеточная	38	30,6*
Смешанноклеточная	33	26,6*
Нет данных	180	59,6
Второе злокачественное новообразование	19	6,3

СО – стандартное отклонение; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; ВГН – верхняя граница нормы; ПМЗО – первично-множественное злокачественное новообразование

* Процент рассчитан от числа пациентов с известными данными (без учёта наблюдений с пропущенными значениями).

У 182 пациентов (37,6 %) из 484 информация о проведенном лечении по поводу мУМ не известна. Схема формирования ретроспективной когорты пациентов с метастатической увеальной меланомой представлена на рисунке 1.

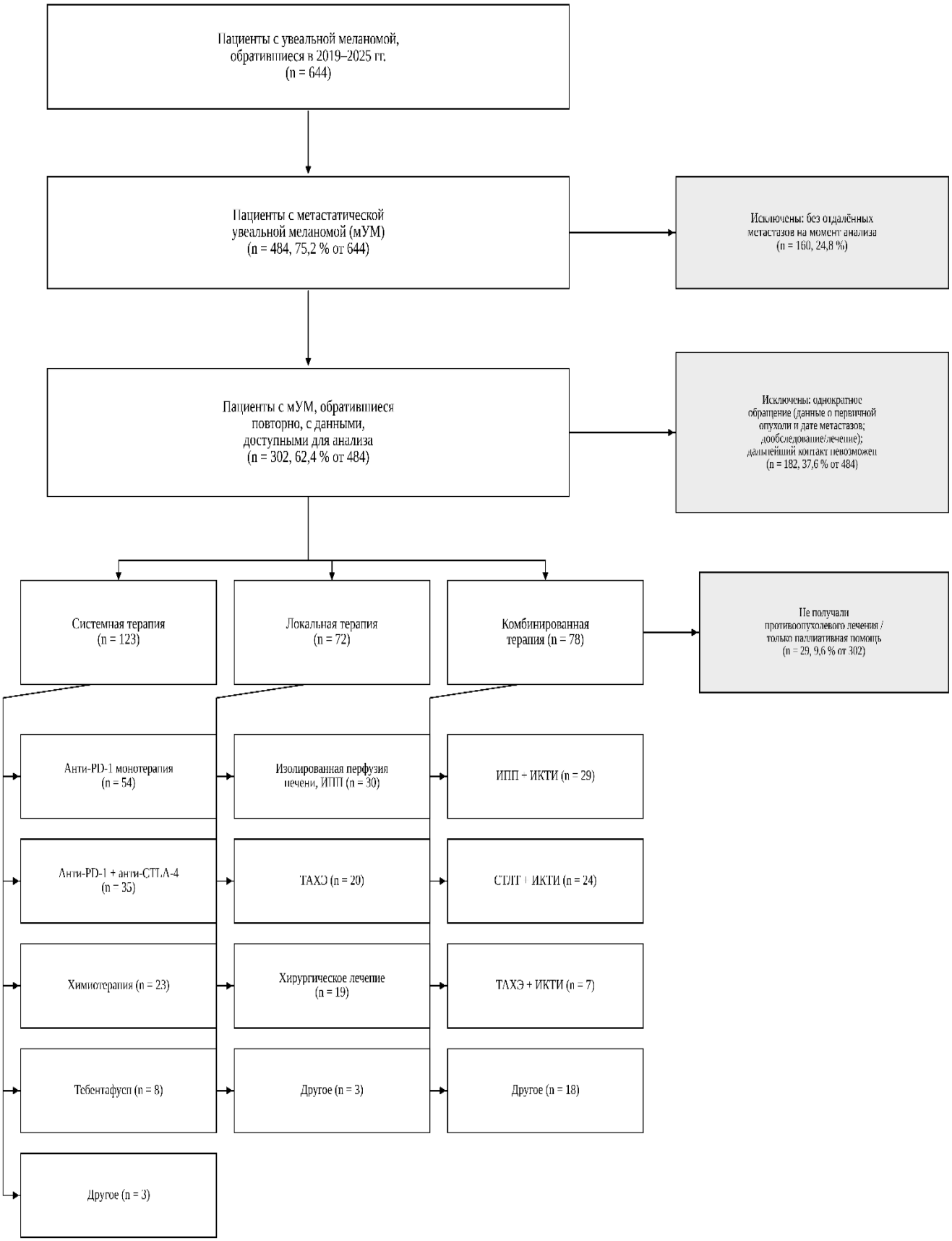


Рисунок 1 – Схема формирования ретроспективной когорты пациентов с метастатической увеальной меланомой (2019–2025 гг.)

Результаты молекулярно-генетического исследования доступны у 20 пациентов (6,6 %) - чаще всего выявлялись мутации в генах GNAQ и GNA11 (95 %), а также изменения в гене BAP1 (35 %) (инактивация, реже – средний или высокий уровень экспрессии белка). В ряде случаев отмечены амплификация MYC, делеция PPARG, мутации SF3B1 (в том числе в экзоне 14), а также изменения хромосомной структуры (моносомия 3, делеции 3p, 3q, 8p, 8q). Единично встречались мутации EIF1AX, PTCH1, низкий уровень экспрессии PRAME и другие редкие аберрации. Таким образом, спектр выявленных генетических событий характерен для увеальной меланомы и смежных опухолей, однако ввиду малой выборки (6,6 % от общей когорты) требуются дальнейшие исследования для оценки их клинической значимости.

У 20 пациентов (6,6 %) доступны данные по HLA-типированию, из них 14 пациентов HLA-A*02:01 положительные.

Медиана времени от лечения первичной опухоли до появления метастатических очагов (время до мУМ) составила 2,4 года (среднее 3,9 ± 4,6 года; диапазон 0,0–33,3 года). Синхронные метастазы (обнаруженные одновременно с первичной опухолью) выявлены у 15 пациентов (5,0 %). У 153 пациентов (50,7 %) время до мУМ составило менее 3 лет, у 60 (19,9 %) – от 3 до 5 лет, у 74 (24,5 %) – более 5 лет.

С целью верификации метастатического процесса 103 (34,1 %) пациентам была выполнена биопсия метастаза в печени, 15 (5 %) пациентам биопсия внепеченочного метастаза при наличии метастазов в печени, 10 (3,3 %) пациентам биопсия внепеченочного очага при отсутствии поражения печени, 8 (2,6 %) пациентам проведена только цитологическая верификация метастатического процесса. У 105 (34,8 %) пациентов биопсия не выполнялась, диагноз мУМ был поставлен по клиническим данным (КТ/МРТ) и данным анамнеза, у 61 (20,2 %) пациента нет данных в медицинской документации.

На момент постановки диагноза мУМ у 276 из 302 пациентов (91,4 %) обнаружены метастазы в печени. У 112 пациентов (37 %) были обнаружены метастазы в других органах: в легких у 56 пациентов (18,5 %), в костях у 45

пациентов (14,9 %), в мягких тканях у 17 пациентов (5,6 %), в лимфоузлах у 18 пациентов (6 %), в поджелудочной железе у 7 (2,3 %), в головном мозге у 4 (1,3 %), в селезенке у 4 (1,3 %), по брюшине – 3 (1 %), в почке – 3 (1 %), по плевре – 2 (0,7 %), надпочечнике – 2 (0,7 %). Единичные метастазы были обнаружены в слюнной железе (0,3 %), яичнике (0,3 %), молочной железе (0,3 %), тонкой кишке (0,3 %), в ротоглотке (0,3 %).

Второе злокачественное новообразование (ПМЗО) выявлено у 19 пациентов (6,3 %). Наиболее часто диагностировались: базальноклеточный рак кожи – 5 (1,7 %), рак молочной железы – 4 (1,3 %), рак почки – 4 (1,3 %), рак тела матки – 2 (0,7 %); в единичных случаях – плоскоклеточный рак кожи, меланома кожи, колоректальный рак, рак предстательной железы, рак щитовидной железы, рак лёгкого, нейроэндокринная опухоль поджелудочной железы, рак желудка (по 0,3 %).

Противоопухолевое лечение мУМ получили 273 пациента (90,4 %). 29 пациентов (9,6 %) не получали никакой терапии или получили паллиативную терапию. Среди получавших лечение одна линия терапии была проведена 79 пациентам (28,9 %), две линии – 94 (34,4 %), три – 50 (18,3 %), четыре и более – 41 пациентам (15,0 %), нет данных – 9 (3,3 %). В рамках первой линии системная противоопухолевая терапия применялась у 123 пациентов (40,7 %), локальные методы лечения – у 72 (23,8 %), комбинированные подходы (локальное + системное лечение) – у 78 (25,8 %).

Медиана общей выживаемости от момента постановки диагноза мУМ составила 19,8 месяца (95 % ДИ 18,4–23,4). За период наблюдения умерли 212 пациентов (70,2 %), на момент анализа были живы 90 пациентов (29,8 %). Среди установленных причин смерти: прогрессирование мУМ – 186 пациентов (87,7 % умерших), осложнения на фоне проводимого лечения – 6 (2,8 %), другие причины – 5 (2,4 %); причина смерти не установлена у 15 пациентов (7,1 %).

Из 29 пациентов (9,6 %) не получивших никакой противоопухолевой терапии по поводу мУМ: у 26 пациентов терапия не была начата в связи с быстрым прогрессированием заболевания на фоне распространенного метастатического

процесса, 2 пациента отказались от терапии, 1 пациенту была рекомендована паллиативная симптоматическая помощь.

Из 29 пациентов, не получивших никакой противоопухолевой терапии, у 28 (96,6 %) были выявлены метастазы в печени, у 10 (34,5 %) – внепеченочные очаги. Характер поражения печени свидетельствовал о высокой опухолевой нагрузке: у 19 пациентов (67,9 %) зафиксировано множественное поражение с замещением ≥ 50 % объема паренхимы печени, у 6 (21,4 %) – множественное поражение менее 50 % объёма; у 3 пациентов (10,7 %) данные о количестве очагов в печени в первичной документации отсутствовали. Медиана размера наибольшего очага в печени среди 18 пациентов с известным значением составила 109 мм (диапазон 13–230 мм), при этом у 15 из них (83,3 %) максимальный очаг превышал 30 мм.

Все 28 из 29 пациентов умерли в течение периода наблюдения; 1 пациент жив, длительность наблюдения составила 22,4 мес (цензурирован – дальнейших данных нет). Среди 28 умерших причиной смерти у 23 (82,1 %) явилось прогрессирование мУМ, у 5 (17,9 %) причина неизвестна. Время от постановки диагноза мУМ до смерти было коротким: медиана составила *2,1 месяца* (диапазон 0,2–8,6 мес); 6 пациентов (21,4 %) умерли в течение первого месяца, 14 (50,0 %) – в период 1–3 месяцев, 7 (25,0 %) – в период 3–6 месяцев, 1 пациент (3,6 %) прожил более 6 месяцев. Столь короткий период от диагноза до летального исхода свидетельствует о том, что данная группа не доживала до начала терапии именно вследствие агрессивного течения заболевания, а не длительного ожидания лечения, и представляет собой популяцию с принципиально иным прогнозом по сравнению с пациентами, получившими лечение.

3.1.2. Анализ времени от постановки диагноза мУМ до начала терапии

Для характеристики доступности противоопухолевого лечения в когорте 302 пациентов с мУМ проведен анализ конкурирующих событий методом Аалена–Йохансена. В качестве целевого события принято начало первой линии терапии, а в качестве конкурирующего – смерть до начала лечения либо отказ от

терапии/назначение паллиативного лечения. Время отсчитывалось от даты постановки диагноза мУМ.

Медиана времени от диагноза мУМ до начала терапии среди получивших лечение составила 1,4 месяца [межквартильный размах: 0,8–2,7]. Кумулятивная вероятность начала терапии к 1 месяцу достигла 29,8 %, к 3 месяцам – 72,8 %, к 6 месяцам – 86,4 %, к 12 месяцам – 88,7 %, после чего кривая выходила на плато (89,4 % к 24 месяцам). Таким образом, подавляющее большинство пациентов, которым терапия была показана и доступна, начинали её в течение первых 3–6 месяцев от постановки диагноза мУМ.

Кумулятивная вероятность смерти до начала терапии к 3 месяцам составила 7,0 %, к 6 месяцам – 8,9 %, к 12 месяцам – 9,3 %, после чего также стабилизировалась (Рисунок 2). Это соответствует 28 умершим без лечения пациентам и указывает на то, что смерть пациентов до начала терапии обусловлена преимущественно скоростью прогрессирования в первые месяцы после постановки диагноза, а не организационными задержками.

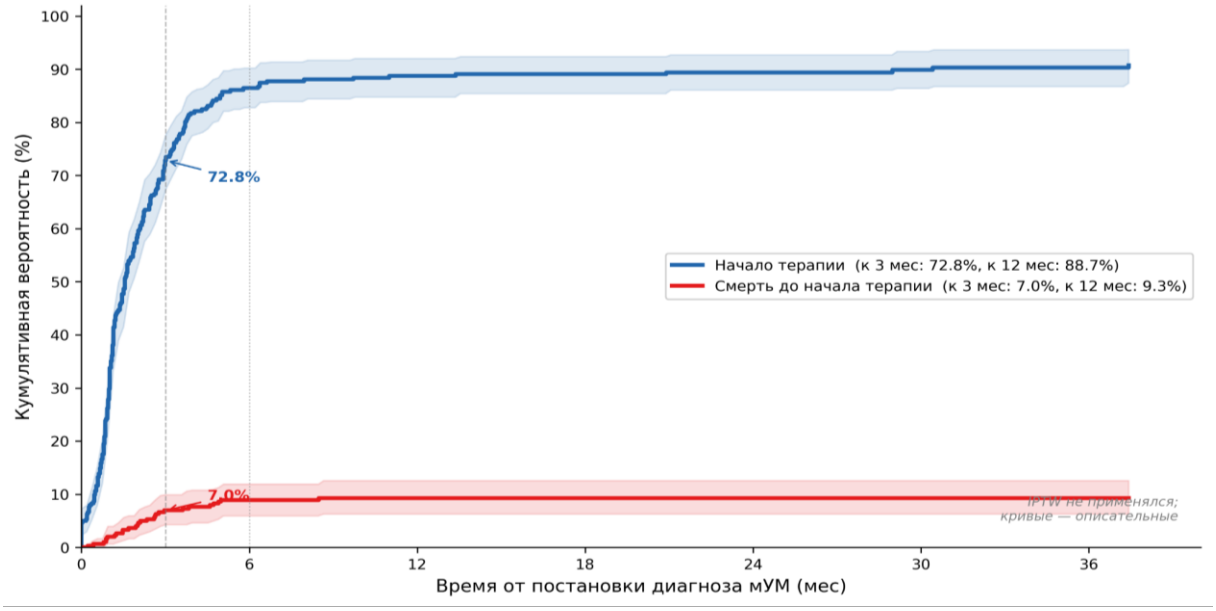


Рисунок 2 – Анализ конкурирующих событий: время до начала терапии метастатической увеальной меланомы

При анализе по видам терапии (Рисунок 3) кумулятивная вероятность начала терапии к 3 месяцам составила: для системной терапии – 30,5 %, для комбинированного лечения – 24,5 %, для локальных методов – 17,9 %. Следует учитывать, что данные кривые отражают вероятность получить конкретный вид лечения с учетом конкуренции со стороны других видов терапии и смерти, поэтому их сумма не равна 100 %. Несколько меньшая кумулятивная вероятность локальных методов к ранним точкам может отражать большую сложность организации данного вида лечения и отбора пациентов.

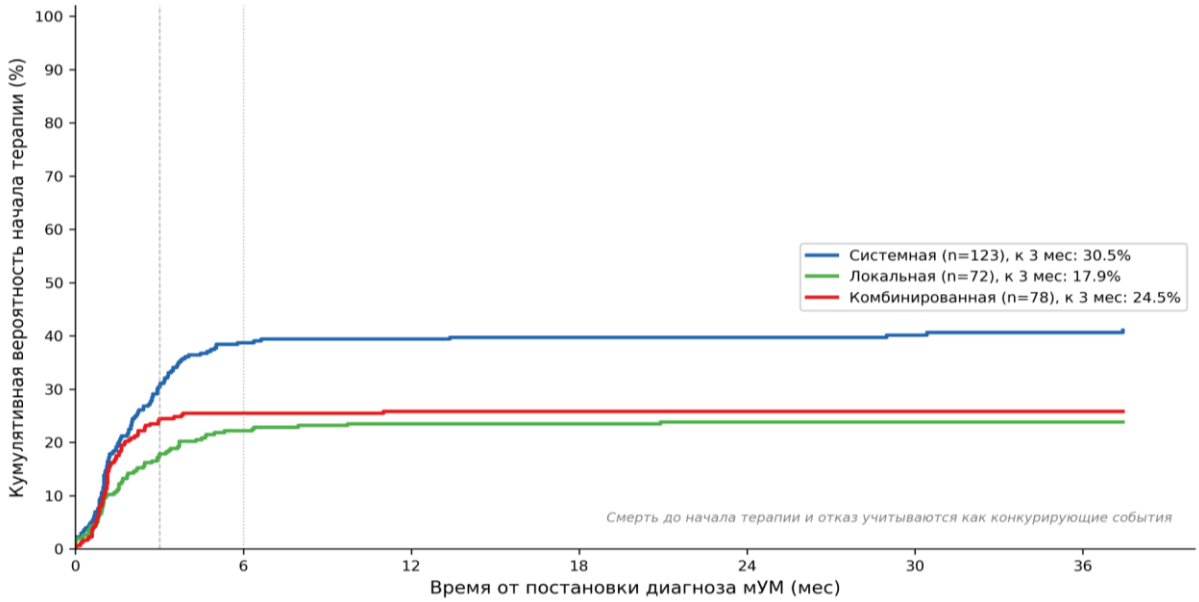


Рисунок 3 – Кумулятивная вероятность начала лечения с учетом вида терапии

3.1.3. Первая линия терапии

Из 273 пациентов, получивших первую линию терапии, системную терапию получили 123 пациента (45,1 %): иммунотерапию ингибиторами контрольных точек получили 90 пациентов (анти-PD-1 – 54, комбинацию анти-PD-1+анти-CTLA-4 – 35, другие – 1), химиотерапию – 23, тебентафусп – 8, интерферон – 2. Локальные методы лечения 72 пациента (26,4 %) – изолированную перфузию

печени – 30, ТАХЭ – 20, хирургическое лечение – 19, СТЛТ/РЧА – 3. Комбинированные подходы (локальное лечение + системное) – 78 пациентов (28,6 %).

Исходные характеристики групп различались по ряду ключевых параметров. Доля пациентов с внепеченочными метастазами в группе системной терапии 62/123(50,4 %) выше, чем в группах локального 16/72(22,2 %) и комбинированного 24/78(30,8 %) лечения. Средний размер наибольшего очага в группе комбинированного лечения составил 29,1 ± 23,7 мм, в группе системной терапии – 41,0 ± 32,4 мм, в группе локальной терапии – 43,2 ± 34,7 мм. Пациенты с меньшим объёмом метастатического поражения (SMD = 0,257) печени с большей вероятностью были направлены на комбинированное лечение – наблюдаемый конфаундинг, обусловливает необходимость статистической коррекции. Основные характеристики по группам представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Клиническая характеристика пациентов, получивших первую линию терапии

Характеристика	**Все (n=273)**	**Системная (n=123)**	**Локальная (n=72)**	**Комбини-рованная (n=78)**
Возраст, лет: среднее (СО)	55,4 (12,2)	56,2 (11,6)	53,5 (12,3)	54,2 (13,1)
Возраст, лет: медиана [мин–макс]	56,0 [22–83]	57,0 [27–79]	52,5 [22–79]	55,5 [24–83]
Пол женский, n (%)	164 (60,1)	75 (61,0)	41 (56,9)	48 (61,5)
Время от лечения первичной опухоли до мУМ				
Среднее (СО), лет	4,14 (4,81)	3,87 (4,20)	4,46 (4,61)	4,30 (5,66)
Медиана [мин–макс], лет	2,15 [0,04–33,3]	2,10 [0,04–18,3]	3,26 [0,08–21,9]	2,28 [0,10–33,3]
Метастазы в печени, n (%)	249 (91,2)	113 (91,9)	64 (88,9)	72 (92,3)
Кол-во очагов ≤5, n (%*)	40 (21,4)	5 (6,8)	13 (24,5)	22 (36,1)
Кол-во очагов 5–20, n (%*)	72 (38,5)	27 (37,0)	24 (45,3)	21 (34,4)
Кол-во очагов >20, n (%*)	75 (40,1)	41 (56,2)	16 (30,2)	18 (29,5)
Нет данных по очагам, n (%)	62 (24,9)	40 (35,4)	11 (17,2)	11 (15,3)

Продолжение таблицы 7

Размер наиб. очага, мм: среднее (СО)	38,0 (30,6)	41,0 (32,4)	43,2 (34,7)	29,1 (23,7)
Размер наиб. очага, мм: медиана [мин–макс]	27,0 [5–210]	30,5 [5–143]	29,5 [10–210]	22,0 [10–135]
Внепечёночные метастазы, n (%)	102 (37,4)	62 (50,4)	16 (22,2)	24 (30,8)
ЛДГ выше нормы, n (%)	28 (21,9)	10 (38,5)	10 (21,7)	8 (14,3)
Нет данных по ЛДГ, n (%)	145 (53,1)	97 (78,9)	26 (36,1)	22 (28,2)

СО – стандартное отклонение; ЛДГ – лактатдегидрогеназа * Процент рассчитан от числа пациентов с известными данными (без учёта наблюдений с пропущенными значениями).

Для минимизации систематической ошибки отбора и выравнивания исходных характеристик между тремя группами терапии было выполнено взвешивание по обратной вероятности лечения (IPTW). Расчет индивидуальных пропенсити-скоров (индексов соответствия) осуществлялся с помощью мультиномиальной логистической регрессии. В модель включены восемь ковариат, одновременно влияющих на выбор лечения и прогноз: (1) возраст, (2) пол; (3) время до мУМ – основной прогностический маркер; (4) наличие метастазов в печени; (5) количество очагов в печени (≤5/5–20/>20), (6) размер наибольшего очага – отражают распространенность метастатического поражения и влияют на выбор локального лечения; (7) внепеченочные метастазы – ограничивают показания к изолированному локальному воздействию; (8) уровень ЛДГ – суррогатный маркер опухолевой нагрузки.

Пропущенные значения (ЛДГ – 53,1 %; размер очага – 28,2 %; число очагов – 24,9 %) восполнены методом MICE (m=50 импутаций, 20 итераций; pmm для непрерывных, logreg для бинарных, polyreg для порядковых переменных). Тест Little: chi^2=54,3, df=31, p=0,006 – данные не случайно пропущены (паттерн MAR), что подтверждает обоснованность MICE. Стабилизированные веса усекались на 95-м перцентиле.

После взвешивания все ковариаты имели Max SMD <0,12, что свидетельствует о высоком качестве балансировки (Таблица 8, Рисунок 4).

Таблица 8 – Баланс ковариат до и после взвешивания IPTW

Ковариата	Max SMD до IPTW	Max SMD после IPTW	Var Ratio после IPTW
Возраст	0,219	0,086	1,203
Пол (женский)	0,046	0,005	–
Время до мУМ, лет	0,130	0,096	1,838
Метастазы в печени	0,034	0,001	–
Кол-во очагов ≤5	0,257	0,073	–
Кол-во очагов 5–20	0,081	0,026	–
Кол-во очагов >20	0,268	0,099	–
Размер наибольшего очага, мм	0,356	**0,115**	1,083
Внепечёночные метастазы	0,282	0,046	–
ЛДГ выше нормы	0,225	**0,115**	–

SMD – стандартизированная разница средних; IPTW – взвешивание по обратной вероятности лечения

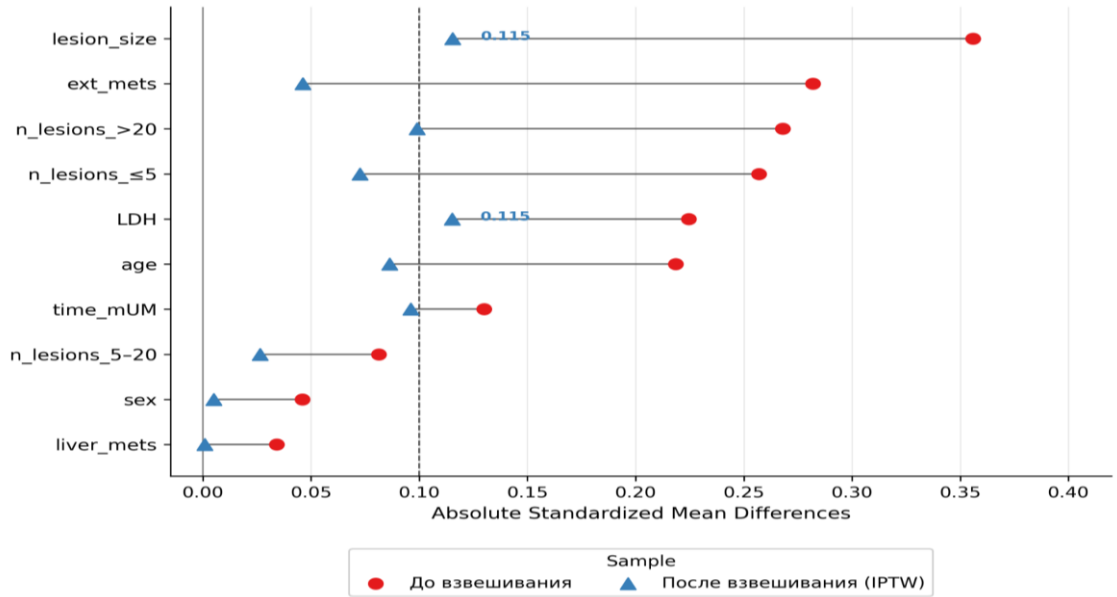


Рисунок 4 – График баланса ковариат на основе стандартизованных средних различий (SMD) до и после IPTW-взвешивания

Эффективный размер выборки (ESS) составил 79,5–87,6 % от исходного объёма групп (Таблица 9), что подтверждает стабильность полученных весов и отсутствие существенного искажения данных.

Таблица 9 – Эффективный размер выборки (ESS) после взвешивания IPTW

Группа	n исходное	ESS	Доля ESS (%)
Системная терапия	123	104,8	85,2 %
Локальное лечение	72	57,2	79,5 %
Комбинированное лечение	78	68,3	87,6 %

Тест Шенфельда для взвешенных моделей Кокса выявил нарушение допущения о пропорциональности рисков для обоих исходов: ВБП (p=0,0002); ОВ (p=0,034). Коэффициент β(t) значимо меняется во времени, что указывает на нестабильность относительного риска между группами – закономерное явление в неоднородных ретроспективных когортах. В связи с этим основным показателем сравнения принято ограниченное среднее время выживаемости (RMST); ОР из взвешенной модели Кокса приводится как вспомогательный показатель.

Медиана наблюдения, рассчитанная обратным методом Каплана–Мейера, составила 43,5 мес (95 % ДИ 40,2 – не достигнуто) в группе системной терапии; 48,4 мес (95 % ДИ 39,1–107,7) в группе локального лечения и 27,0 мес (95 % ДИ 19,9–32,0) в группе комбинированного подхода. На момент среза данных под наблюдением оставались 23,6 %, 20,8 % и 57,7 % пациентов соответственно.

Выживаемость без прогрессирования

Без поправки медиана ВБП в группе системной терапии составила 3,1 мес. (95 % ДИ 3,00–3,53), в группе локального лечения – 4,4 мес. (95 % ДИ 3,57–5,77), в группе комбинированного лечения – 6,9 мес. (95 % ДИ 5,20–9,30) (Рисунок 5). Исходные кривые Каплана–Мейера демонстрируют выраженное расхождение, в значительной мере обусловленное исходным дисбалансом характеристик.

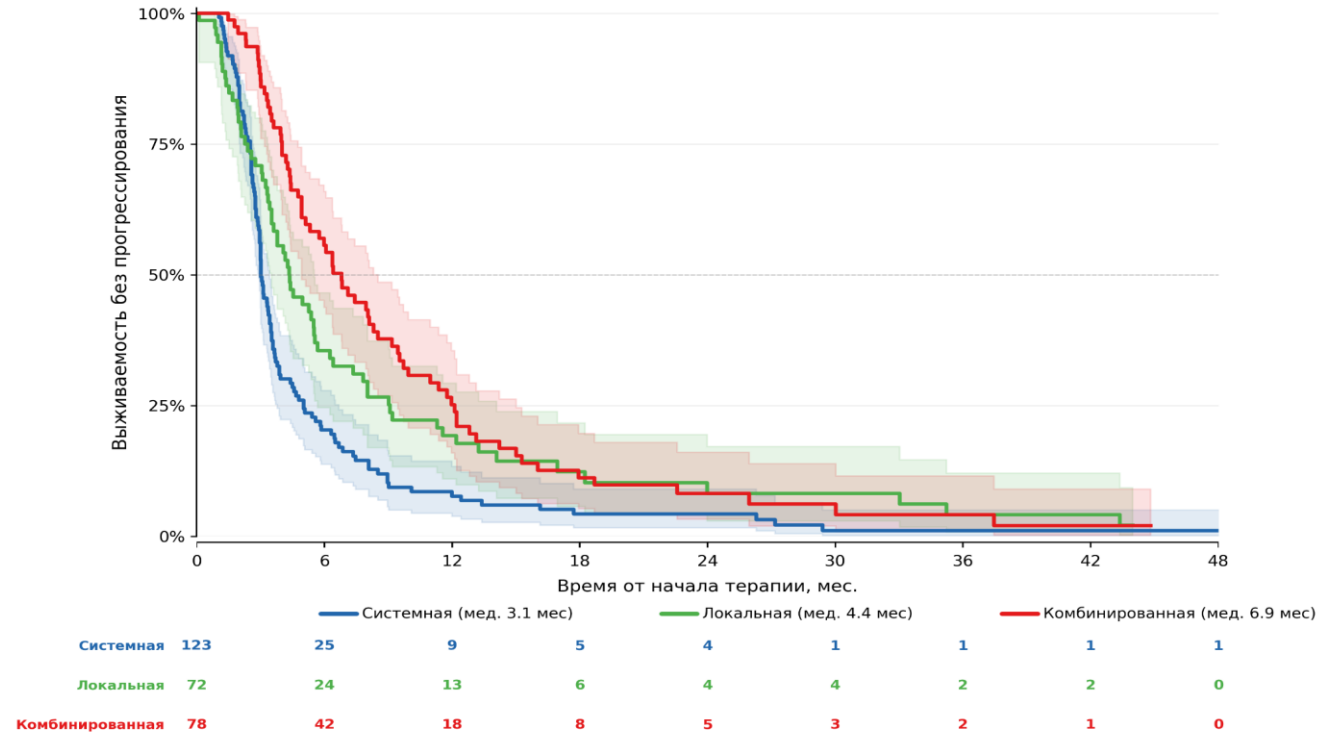


Рисунок 5 – Выживаемость без прогрессирования в группах системной терапии, локального и комбинированного лечения до коррекции

После взвешивания IPTW 6-месячная взвешенная ВБП составила: 26,1 %, 30,5 % и 52,8 %; 12-месячная: 13,1 %, 16,9 % и 23,0 % соответственно (Таблица 10).

Таблица 10 – Взвешенные вероятности выживаемости без прогрессирования с 95 % ДИ (IPTW-скорректированные оценки)

Группа	**6-месячная ВБП (95 % ДИ)**	**12-месячная ВБП (95 % ДИ)**	**мВБП (95 % ДИ)**
Системная	26,1 % (15,1–38,5 %)	13,1 % (2,9–31,3 %)	3,3 мес (3,0–3,6)
Локальная	30,5 % (17,9–44,0 %)	16,9 % (5,3–34,1 %)	4,0 мес (3,3–5,5)
Комбинированная	52,8 % (44,7–60,3 %)	23,0 % (11,1–37,5 %)	6,2 мес (4,4–8,0)

ВБП – выживаемость без прогрессирования; ДИ – доверительный интервал; мВБП – медиана выживаемости без прогрессирования; IPTW – взвешивание по обратной вероятности лечения

Скорректированная медиана ВБП составила: 3,3 мес. (95 % ДИ 3,0–3,6) в группе системной терапии, 4,0 мес. (95 %ДИ 3,3–5,5) в группе локального лечения и 6,2 мес. (95 % ДИ 4,4–8,0) в группе с комбинированным подходом (Рисунок 6).

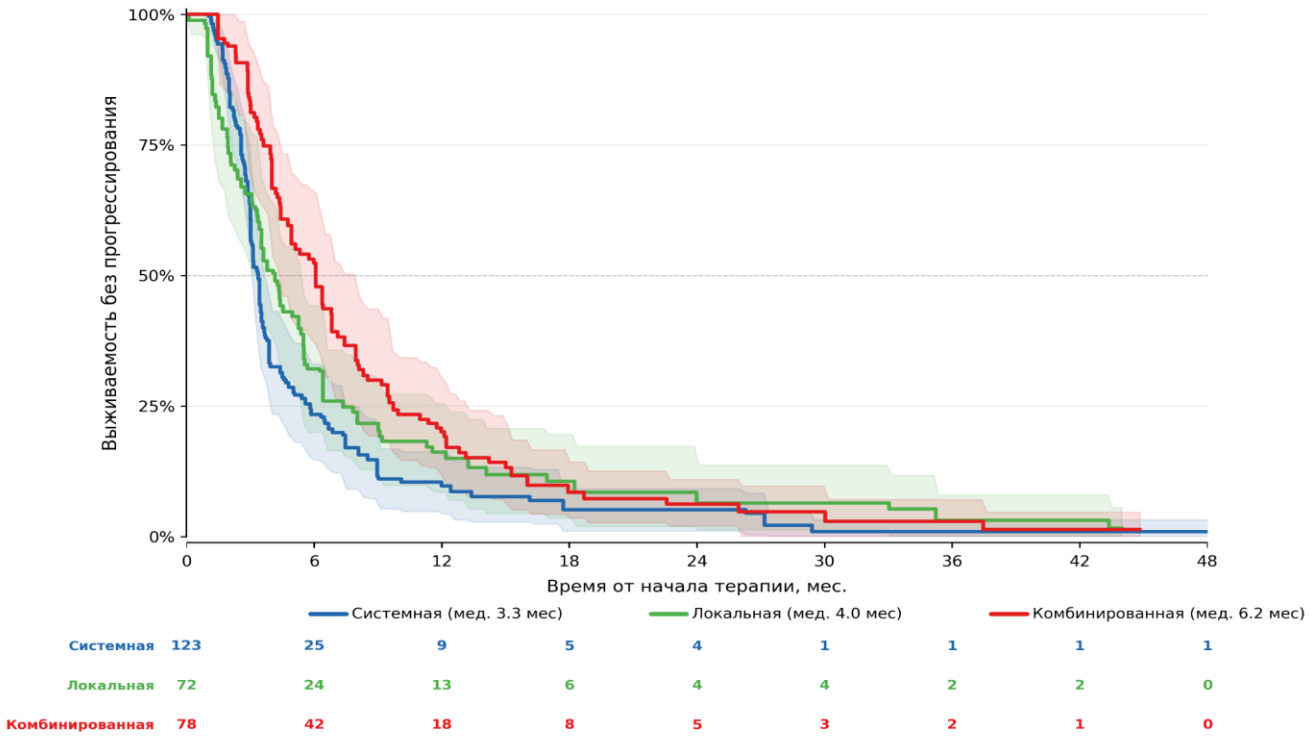


Рисунок 6 – Выживаемость без прогрессирования в группах системной терапии, локального и комбинированного лечения после взвешивания

При τ=6 мес комбинированное лечение превосходило системную терапию на 1,44 мес (95 % ДИ 1,04–1,84; p<0,001) и локальное на 0,90 мес (95 % ДИ 0,38–1,43; p=0,003).

При τ=12 мес: комбинированное vs системное – ΔRMST=+3,03 мес (p<0,001); vs локальное – +1,65 мес (p=0,026). ОР локальной терапии по сравнению с системной составило 0,86 (95 % ДИ 0,63–1,16), для комбинированной по сравнению с системной – 0,62 (95 % ДИ 0,46–0,84) (Таблица 11).

Таблица 11 – RMST для выживаемости без прогрессирования: попарные сравнения (поправка Холма)

Сравнение	**τ (мес)**	**RMST* реф. (мес)**	**RMST осн. (мес)**	**ΔRMST (мес)**	**95 % ДИ**	**p (Холм)**
Комбинированная vs Системная	6	3,59	5,03	+1,44	(1,04; 1,84)	<0,001
Локальная vs Системная	6	3,59	4,12	+0,54	(0,03; 1,05)	0,040
Комбинированная vs Локальная	6	4,12	5,03	+0,90	(0,38; 1,43)	0,003
Комбинированная vs Системная	12	4,32	7,36	+3,03	(2,06; 4,01)	<0,001
Локальная vs Системная	12	4,32	5,71	+1,39	(0,33; 2,45)	0,026
Комбинированная vs Локальная	12	5,71	7,36	+1,65	(0,42; 2,87)	0,026

*RMST – ограниченное среднее время выживаемости; ΔRMST – разница RMST между группами; τ – временной горизонт (мес); ДИ – доверительный интервал.

Общая выживаемость

Медиана ОВ до коррекции составила 17,9 мес. (95 % ДИ 13,5–22,9) в группе системной терапии, 17,8 мес. (95 % ДИ 12,7–23,5) – в группе локального лечения и 30,3 мес. (95 % ДИ 25,7–54,2) – в группе комбинированного лечения (Рисунок 7).

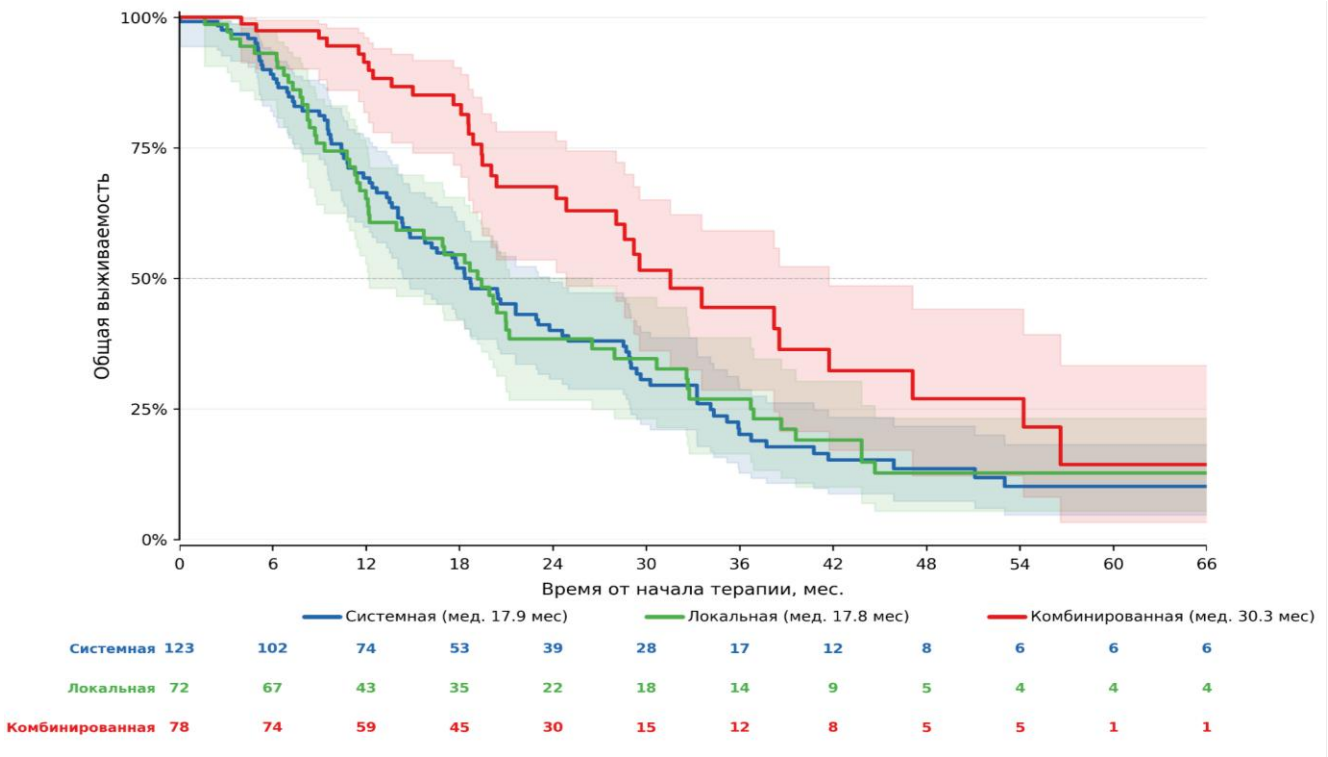


Рисунок 7 – Общая выживаемость в группах системной терапии, локального и комбинированного лечения до коррекции

После взвешивания IPTW 1-летняя ОВ составила 70,4 % (67,3–73,2 %), 56,1 % (48,0–63,4 %) и 82,3 % (79,9–84,5 %) соответственно (Таблица 12). Скорректированная медиана ОВ составила 21,0 мес. (95 % ДИ 19,0–29,4), 14,4 мес. (95 % ДИ 12,4–20,5) и 27,9 мес. (95 % ДИ 25,2–39,1) (Рисунок 8).

Таблица 12 – Взвешенные вероятности общей выживаемости с 95 % ДИ (IPTW-скорректированные оценки)

Группа	**12-месячная ОВ (95 % ДИ)**	**24-месячная ОВ (95 % ДИ)**	**36-месячная ОВ (95 % ДИ)**	**мОВ (95 % ДИ)**
Системная	70,4 % (67,3–73,2 %)	46,0 % (37,7–53,8 %)	22,9 % (9,9–39,0 %)	21,0 мес (19,0–29,4)
Локальная	56,1 % (48,0–63,4 %)	30,0 % (16,9–44,2 %)	18,6 % (5,9–36,7 %)	14,4 мес (12,4–20,5)
Комбинированная	82,3 % (79,9–84,5 %)	56,0 % (47,3–63,8 %)	38,6 % (24,7–52,3 %)	27,9 мес (25,2–39,1)

ОВ – общая выживаемость; ДИ – доверительный интервал; мОВ – медиана общей выживаемости

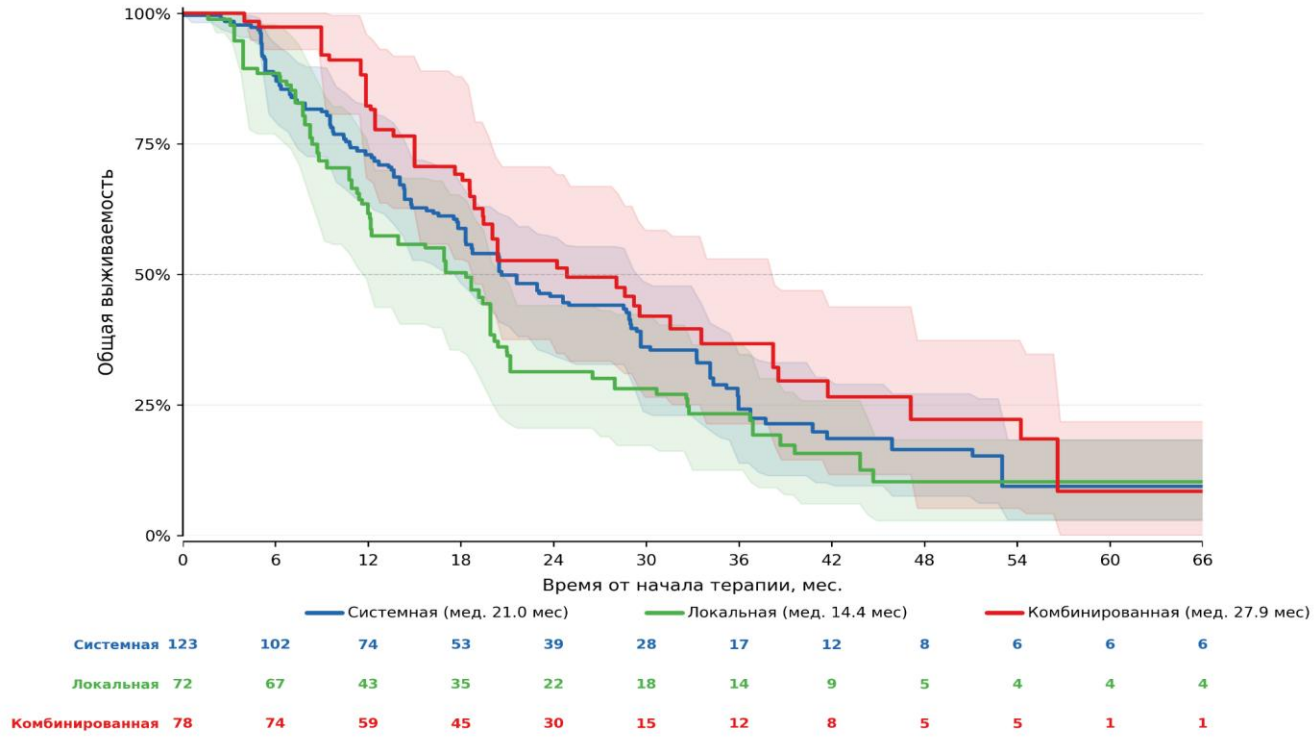


Рисунок 8 – Общая выживаемость в группах системной терапии, локального и комбинированного лечения после взвешивания

Комбинированное лечение значимо превосходило системную терапию при всех горизонтах: τ=12 мес – ΔRMST=+1,69 мес (95 % ДИ 1,00–2,38; p <0,001); τ=24 мес – ΔRMST=+4,85 мес (95 % ДИ 2,85–6,84; p <0,001); τ=36 мес – ΔRMST=+7,80 мес (95 % ДИ 4,33–11,27; p <0,001). Аналогичное преимущество над локальным лечением при всех τ (все p <0,001). Различия между локальной и системной группами по ОВ статистически незначимы при всех горизонтах (p=1,000 после поправки Холма) – скорректированная выживаемость сопоставима. ОР локальная vs системная – 1,33 (95 % ДИ 0,94–1,89); комбинированная vs системная – 0,71 (95 % ДИ 0,49–1,02) (Таблица 13).

Таблица 13 – RMST для общей выживаемости: попарные сравнения (поправка Холма)

Сравнение	**τ (мес)**	**RMST реф. (мес)**	**RMST осн. (мес)**	**ΔRMST (мес)**	**95 % ДИ**	**p (Холм)**
Комбинированная vs Системная	12	9,89	11,58	+1,69	(1,00; 2,38)	<0,001

Продолжение таблицы 13

Локальная vs Системная	12	9,89	9,70	−0,19	(−1,19; 0,81)	1,000
Комбинированная vs Локальная	12	9,70	11,58	+1,88	(1,00; 2,76)	<0,001
Комбинированная vs Системная	24	15,76	20,61	+4,85	(2,85; 6,84)	<0,001
Локальная vs Системная	24	15,76	15,47	−0,29	(−2,74; 2,16)	1,000
Комбинированная vs Локальная	24	15,47	20,61	+5,14	(2,79; 7,50)	<0,001
Комбинированная vs Системная	36	19,14	26,95	+7,80	(4,33; 11,27)	<0,001
Локальная vs Системная	36	19,14	18,98	−0,16	(−3,89; 3,57)	1,000
Комбинированная vs Локальная	36	18,98	26,95	+7,96	(3,98; 11,95)	<0,001

RMST – ограниченное среднее время выживаемости; ΔRMST – разница RMST между группами; τ – временной горизонт (мес); ДИ – доверительный интервал; ОВ – общая выживаемость

Частота объективных ответов (ЧОО) и частота контроля заболевания (ЧКЗ)

Анализ ответа на лечение проведён у 269 пациентов (4 исключены – нет данных об ответе на терапию). IPTW-взвешенная ЧОО: системная – 4,8 % (95 % ДИ 0,5–9,0 %), локальная – 29,1 % (95 % ДИ 18,0–40,1 %), комбинированная – 30,7 % (95 % ДИ 20,1–41,3 %). ЧКЗ: системная – 25,9 % (95 % ДИ 17,0–34,7 %), локальная – 56,3 % (95 % ДИ 42,6–69,9 %), комбинированная – 61,8 % (95 % ДИ 48,9–74,6 %).

Отношение шансов (ОШ) для ЧОО: локальная vs системная – 6,95 (95 % ДИ 2,38–20,29; p=0,0015); комбинированная vs системная – 8,87 (95 % ДИ 3,09–25,49; p<0,001). Между локальной и комбинированной группами значимого различия по ЧОО нет (ОШ=1,28; p=0,8978) (Таблица 14).

Таблица 14 – Попарные сравнения частоты объективного ответа и частоты контроля заболевания

Исход	Сравнение групп	ОШ	95 % ДИ	p-value	p-value (Холм)
ЧОО	Комбинированная vs Системная	8,87	3,09 – 25,49	<0,0001	**0,0005**
ЧОО	Локальная vs Системная	6,95	2,38 – 20,29	0,0005	**0,0015**
ЧОО	Комбинированная vs Локальная	1,28	0,62 – 2,60	0,5054	0,8978
ЧКЗ	Комбинированная vs Системная	4,94	2,49 – 9,78	<0,0001	**0,0000**
ЧКЗ	Локальная vs Системная	3,71	1,84 – 7,51	0,0003	**0,0012**
ЧКЗ	Комбинированная vs Локальная	1,33	0,64 – 2,78	0,4489	0,8978

ОШ – отношение шансов; ДИ – доверительный интервал; ЧОО – частота объективного ответа; ЧКЗ – частота контроля заболевания

Таким образом, IPTW-скорректированный анализ продемонстрировал статистически значимое преимущество комбинированного подхода над системной терапией по всем ключевым показателям: ВБП (ΔRMST τ=6 мес: +1,44 мес; τ=12 мес: +3,03 мес), ОВ (τ=12 мес: +1,69 мес; τ=24 мес: +4,85 мес; τ=36 мес: +7,80 мес), ЧОО (ОШ=8,87) и ЧКЗ (ОШ=4,94). Локальное лечение значимо превосходило системную терапию по ВБП, тогда как по ОВ значимых различий не выявлено.

Между локальной и комбинированной группами по ОВ – значимое преимущество комбинированного подхода на всех сроках наблюдения. Ретроспективный дизайн и неполные данные по ряду ковариат ограничивают причинно-следственные интерпретации: IPTW устраняет наблюдаемый, но не скрытый конфаундинг.

3.1.4. Системная терапия

В группе системной терапии из 123 пациентов 54 пациента (43,9 %) получили ингибиторы PD-1 в монотерапии (пембролизумаб, ниволумаб, пролголимаб); 35 пациентов (28,5 %) – комбинированную иммунотерапию (анти-PD-1 + анти-CTLA-4, преимущественно ипилимумаб 3 мг/кг + ниволумаб 1 мг/кг); 23 пациента (18,7 %) – химиотерапию (CVD, дакарбазин, паклитаксел + карбоплатин и другие режимы); 8 пациентов (6,5 %) – тебентафусп; 2 (1,6 %) - интерферон-α и один пациент пембролизумаб с вориностатом. Основные характеристики в подгруппах представлены в таблице 15.

Таблица 15 – Клинико-демографическая характеристика пациентов, получавших системную терапию в первой линии

Признак	**Анти-PD-1 (n=54)**	**Анти-PD-1 + анти-CTLA-4 (n=35)**	**Химиотерапия (n=23)**	**Тебентафусп (n=8)**
Женщины	27 (50 %)	24 (68,6 %)	15 (65,2 %)	6 (75 %)
Возраст, лет				
Среднее (СО)	56,0 (11,5)	54,1 (12,1)	59,3 (11,5)	58,9 (10,4)
Медиана [мин–макс]	55,0 [27–79]	54,0 [30–76]	62,0 [37–78]	60,5 [40–69]
Время от лечения первичной опухоли до мУМ, лет				
Среднее (СО)	3,8 (4,0)	3,3 (3,9)	5,0 (4,5)	3,9 (6,5)
Медиана [мин–макс]	1,98 [0,0–15,2]	1,88 [0,1–17,3]	2,94 [0,3–16,0]	0,86 [0,5–18,3]
Метастазы в печени, n (%)	50 (92,6 %)	33 (94,3 %)	20 (87,0 %)	8 (100 %)
Метастазы вне печени, n (%)	26 (48,1 %)	18 (51,4 %)	11 (47,8 %)	5 (62,5 %)
Размер наибольшего очага, мм				
Среднее (СО)	35,1 (19,4)	32,1 (29,7)	66,3 (44,6)	55,0 (41,1)

Продолжение таблицы 15

Медиана [мин–макс]	30,0 [12–97]	21,0 [5–110]	45,0 [20–143]	42,0 [10–117]
ЛДГ выше ВГН, n (%)	1 (1,9 %)	0	5 (21,7 %)	4 (50 %)
ЛДГ нет данных	46 (85 %)	29 (83 %)	18 (78 %)	1 (12,5 %)
Количество очагов в печени				
< 5 очагов, n (%)	7 (14,0 %)	4 (12,1 %)	1 (5,0 %)	3 (37,5 %)
5–20 очагов, n (%)	27 (54,0 %)	21 (63,6 %)	8 (40,0 %)	5 (62,5 %)
> 20 очагов, n (%)	2 (4,0 %)	2 (6,1 %)	3 (15,0 %)	0 (0,0 %)
Нет данных, n (%)	14 (28,0 %)	6 (18,2 %)	8 (40,0 %)	0 (0,0 %)
Режим n (%)	Пембролизумаб – 26 (48,1 %) Ниволумаб – 19 (35,2 %) Пролголимаб – 9 (16,7 %)	Ипи3Ниво1 – 34 (97,1 %) Ипи1Ниво3 – 1 (2,8 %)	ТС – 6 (26 %) DTIC – 6 (26 %) CVD – 5 (22 %) ГемцитабинТреосульфан – 2 (9 %) Темозоломид – 2 (9 %) ТемЦис – 1 (4 %) Ломустин – 1 (4 %)	Тебентафусп – 8 (100 %)
НЯ любой степени, n (%)	6 (11,1 %)	17 (48,6 %)	5 (21,7 %)	7 (87,5 %)
НЯ 3-4 степени, n (%)	1 (1,9 %)	12 (34,3 %)	4 (17,4 %)	3 (37,5 %)
Нет данных по НЯ, n (%)	38 (70,4 %)	16 (45,7 %)	15 (65,2 %)	1 (12,5 %)

СО – стандартное отклонение; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; ВГН – верхняя граница нормы; НЯ – нежелательные явления; Ипи3Ниво1 – ипилимумаб 3 мг/кг + ниволумаб 1 мг/кг; Ипи1Ниво3 – ипилимумаб 1 мг/кг + ниволумаб 3 мг/кг; ТС – паклитаксел + карбоплатин; DTIC – дакарбазин; CVD – цисплатин + винбластин + дакарбазин, ТемЦис – темозоломид + цисплатин

Частота объективного ответа в группе тебентафуспа составила (12,5 %), в группе комбинированной иммунотерапии (8,6 %). При монотерапии анти-PD-1 и химиотерапии частота объективного ответа не превышала 2 %.

Медиана ВБП во всех подгруппах не превышала 3,0–4,5 мес, что согласуется с опубликованными данными об ограниченной эффективности системного лечения при мУМ.

Медиана ОВ при монотерапии анти-PD-1 составила 15,6 мес, при комбинированной иммунотерапии – 17,9 мес. Химиотерапия ассоциирована с более высокой медианой ОВ (21,0 мес) в сравнении с иммунотерапией в монорежиме, что, вероятнее всего, обусловлено отбором в эту подгруппу пациентов с более поздним метастазированием (медиана времени до мУМ 2,94 года vs 1,88–1,98 года) и относительно меньшей распространенностью опухолевого процесса. В подгруппе тебентафуспа зарегистрирована наименьшая медиана ОВ (12,2 мес), что связано с неблагоприятным прогнозом пациентов: медиана времени до метастазирования составила всего 0,86 года, у 4 пациентов (50 %) был повышен уровень ЛДГ. Результаты по группам приведены в таблице 16.

Частота НЯ 3–4 ст. в группе тебентафуспа составила 37,5 %, в группе комбинированной иммунотерапии – 34,3 %, что соответствует данным регистрационных исследований. Важно отметить, что в подгруппе монотерапии анти-PD-1 данные по НЯ отсутствуют у 70,4 % пациентов, что связано с ретроспективным характером исследования.

Таблица 16 – Результаты лечения в подгруппах системной терапии

Группа	**n**	**ЧОО % (95 % ДИ)**	**ЧКЗ % (95 % ДИ)**	**6м-ВБП, (95 % ДИ)**	**мВБП (95 % ДИ), мес**	**мОВ (95 % ДИ), мес**
анти-PD-1	54	1,9 % (0,0–9,7)	14,8 % (0,0–14,8)	14,8 % (6,9–25,5)	3,0 (2,8–3,5)	15,6 (11,1–24,3)
анти-PD-1 + анти-CTLA-4	35	8,6 % (1,8–23,1)	28,6 % (0,3–52,7)	28,6 % (14,9–43,8)	3,4 (3,0–5,9)	17,9 (13,1–32,9)

Продолжение таблицы 16

Химиотерапия	23	0 % (0,0–14,8)	26,1 % (10,2–48,4)	13,0 % (3,3–29,7)	3,0 (2,0–4,0)	21,0 (6,1–68,9)
Тебентафусп	8	12,5 % (0,3–52,7)	37,5 % (8,5–75,5)	25,0 % (3,7–55,8)	4,5 (3,2–НД)	12,2 (10,5–НД)

ЧОО – частота объективного ответа; ЧКЗ – частота контроля заболевания; ДИ – доверительный интервал; мВБП – медиана выживаемости без прогрессирования; мОВ – медиана общей выживаемости; НД – не достигнуто

3.1.5. Локальное лечение

В группу локального лечения первой линии было включено 72 пациента, из них изолированная перфузия печени мелфаланом проведена 30 пациентам (41,7 %); хирургическое лечение (резекция печени и/или других органов) – 19 пациентам (26,4 %); ТАХЭ с доксорубицином/карбоплатином – 20 пациентам (27,8 %); СТЛТ или радиочастотная абляция – 3 пациентам (4,2 %) (Таблица 17).

Таблица 17 – Клинико-демографическая характеристика пациентов, получавших локальное лечение

Признак	**Хирургия (n=19)**	**Перфузия печени (n=30)**	**ТАХЭ (n=20)**	**СТЛТ/РЧА (n=3)**
Женщины	12 (63,2 %)	17 (56,7 %)	10 (50,0 %)	2 (66,7 %)
Возраст, лет				
Среднее (СО)	51,6 (15,9)	52,0 (9,6)	55,0 (11,0)	69,7 (10,7)
Медиана [мин–макс]	52,0 [22–79]	52,0 [31–69]	53,0 [37–73]	72,0 [58–79]
Время от лечения первичной опухоли до мУМ, лет				
Среднее (СО)	6,9 (5,9)	3,2 (2,3)	3,7 (5,1)	6,0 (4,7)
Медиана [мин–макс]	5,84 [0,1–21,3]	3,12 [0,1–8,0]	1,75 [0,2–21,9]	6,6 [1,0–10,4]
Метастазы в печени, n (%)	12 (63,2 %)	30 (100 %)	20 (100 %)	2 (66,7 %)

Продолжение таблицы 17

Метастазы вне печени, n (%)	8 (42,1 %)	2 (6,7 %)	5 (25,0 %)	1 (33,3 %)
Размер наибольшего очага, мм				
Среднее (СО)	46,0 (41,5)	33,9 (20,2)	57,0 (46,0)	30,0 (–)
Медиана [мин–макс]	34,0 [12–129]	28,0 [10–96]	45,0 [15–210]	30,0 [30–30]
ЛДГ выше ВГН, n (%)	0 (0 %)	2 (6,7 %)	8 (40,0 %)	0 (0 %)
ЛДГ нет данных	11 (58 %)	7 (23 %)	6 (30 %)	1 (33 %)
Количество очагов в печени				
<5 очагов, n (%)	10 (83,3 %)	8 (26,7 %)	2 (10,0 %)	1 (50,0 %)
5–20 очагов, n (%)	1 (8,3 %)	22 (73,3 %)	14 (70,0 %)	0 (0,0 %)
>20 очагов, n (%)	0 (0,0 %)	0 (0,0 %)	3 (15,0 %)	0 (0,0 %)
Нет данных, n (%)	1 (8,3 %)	0 (0,0 %)	1 (5,0 %)	1 (50,0 %)
НЯ любой степени, n (%)	1 (5,3 %)	14 (46,7 %)	2 (10 %)	0
НЯ 3–4 степени, n (%)	1 (5,3 %)	3 (10 %)	1 (5 %)	0
Нет данных по НЯ, n (%)	13 (68,4 %)	14 (46,7 %)	8 (40 %)	2 (66,7 %)

СО – стандартное отклонение; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; ВГН – верхняя граница нормы; НЯ – нежелательные явления; ТАХЭ – трансартериальная химиоэмболизация; СТЛТ – стереотаксическая лучевая терапия; РЧА – радиочастотная абляция

Хирургическое лечение ассоциировано с наибольшей медианой ВБП (13,4 мес) и ОВ (21,3 мес.) среди всех локальных методов, что объясняется строгим отбором кандидатов (единичные резектабельные очаги) и значительно большим временем до метастазирования (медиана 5,84 года – признак биологически менее агрессивной опухоли).

Изолированная перфузия печени мелфаланом продемонстрировала медиану ВБП 4,6 мес при медиане ОВ 19,0 мес. ТАХЭ ассоциирована с наихудшими показателями среди локальных методов – медиана ВБП 3,6 мес, медиана ОВ 9,0 мес, что, вероятно, связано с распространенностью метастатического процесса, повышенным ЛДГ у 40 % пациентов, максимальный медианный размер очага (45 мм), что определяет худший прогноз пациентов. Результаты по группам приведены в таблице 18.

Таблица 18 – Результаты лечения в подгруппах локального лечения

Группа	**n**	**ЧОО % (95 % ДИ)**	**ЧКЗ % (95 % ДИ)**	**6м-ВБП, (95 % ДИ)**	**мВБП (95 % ДИ), мес**	**мОВ (95 % ДИ), мес**
Хирургическое лечение	19	84,2 % (хирургически удалены) (60,4–96,6)		57,9 % (33,2–76,3)	13,43 (3,83–44,0)	21,27 (12,7–98,8)
ИПП	30	20,0 % (7,7–38,6)	63,3 % (43,9–80,1)	33,3 % (17,5–50,0)	4,96 (3,47–7,93)	19,0 (10,47–35,3)
ТАХЭ (карбоплатин/ доксорубицин)	20	10,0 % (1,2–31,7)	40 % (19,1–63,9)	15,0 % (3,7–33,5)	3,33 (1,97–5,03)	8,97 (7,17–НД)
СТЛТ/РЧА	3	0 (0,0–70,8)	66,7 % (9,4–99,2)	66,7 % (5,4–94,5)	11,47 (4,43-НД)	33,47 (23,27–НД)

ЧОО – частота объективного ответа; ЧКЗ – частота контроля заболевания; ДИ – доверительный интервал; мВБП – медиана выживаемости без прогрессирования; мОВ – медиана общей выживаемости; ИПП – изолированная перфузия печени; ТАХЭ – трансартериальная химиоэмболизация; СТЛТ – стереотаксическая лучевая терапия; РЧА – радиочастотная абляция

3.1.6. Комбинированные подходы

В группу комбинированного лечения первой линии вошли 78 пациентов, получавших системную терапию в сочетании с локальным методом воздействия. В рамках комбинированных подходов применялись: СТЛТ + ИКТИ (n=24, 30,8 %),

изолированная перфузия печени мелфаланом + ИКТИ (n=29, 37,2 %), ТАХЭ + ИКТИ (n=7, 9,0 %), хирургическое лечение радикальное/нерадикальное + ИКТИ (n=6, 7,7 %), РЧА +ИКТИ (n=1, 1,3 %), и комбинации этих методов в том числе с ХТ (n=10, 12,8 %), тебентафуспом (n=1, 1,3 %) Детальный анализ двух проспективных когорт – СТЛТ+ИКТИ (n=24) и Перфузия+ИКТИ (n=29) – представлен в разделах 3.2 и 3.3 соответственно.

3.2. Эффективность и безопасность ингибиторов контрольных точек иммунитета в сочетании со стереотаксической лучевой терапией

3.2.1. Клинические характеристики включенных пациентов

В данное проспективное несравнительное когортное исследование включено **24 пациента** с мУМ, получавших ИКТИ в сочетании со СТЛТ в качестве первой линии лечения в период с 2019 по 2025 гг. (Таблица 19). Средний возраст в группе СТЛТ составил 55,6 ±14,2 лет. Большая часть женщины – 16 пациентов (66,7 %), мужчин – 8 (33,3 %). Неблагоприятный прогноз имели 87,5% (n=21) медиана времени от лечения первичной опухоли до появления метастазов (медиана времени до мУМ) составила 2 года (0,1–12,5). Благоприятный прогноз (время до мУМ >5 лет/нерезектабельность метастатических очагов) имели 12,5 % (n=3), у 2 пациентов (8,3 %) метастазы обнаружены сразу после диагностики первичной опухоли. Неблагоприятный прогноз у 12 пациентов (50 %) – время до мУМ менее 3 лет, промежуточный прогноз (время до мУМ от 3 до 5 лет) – 7 пациентов (29,2 %).

Метастатические очаги в печени до начала лечения выявлены у 21 (87,5 %) пациента, у 14 (58,3 %) из них выявлены метастазы только в печени. У 4 (16,7 %) пациентов выявлены метастазы в легких, у 3 (12,5 %) – метастазы в костях и по 1 (4,2 %) в мягких тканях, в головном мозге и в поджелудочной.

Молекулярно-генетическое тестирование было проведено у 4 (16,7 %) пациентов, HLA-типирование у 3 пациентов (12,5 %).

Таблица 19 – Клинические характеристики пациентов в группе ингибиторов контрольных точек иммунитета + стереотаксической лучевой терапии (n=24)

Характеристика	СТЛТ + ИКТИ (n=24)
Демографические характеристики	
Мужчины, n (%)	8 (33,3 %)
Женщины, n (%)	16 (66,7 %)
Возраст, лет	
Среднее (СО)	55,6 (14,2)
Медиана [мин–макс]	55,0 [27–76]
Время от лечения первичной опухоли до мУМ	
Среднее (СО), лет	3,8 (3,6)
Медиана [мин–макс], лет	2,0 [0,1–12,5]
Распространённость первичной опухоли (Т-стадия)	
T1, n (%)	1 (4,2 %)
T2, n (%)	11 (45,8 %)
T3, n (%)	10 (41,7 %)
T4, n (%)	2 (8,3 %)
Гистологический тип	
Эпителиоидноклеточная, n (%)	9 (37,5 %)
Смешанноклеточная, n (%)	8 (33,3 %)
Веретеноклеточная, n (%)	5 (20,8 %)
Нет данных, n (%)	2 (8,3 %)
Лечение первичной опухоли	
Энуклеация, n (%)	17 (70,8 %)
Брахитерапия, n (%)	6 (25,0 %)
СТЛТ первичной опухоли, n (%)	1 (4,2 %)
Молекулярно-генетическое тестирование	
Выполнено, n (%)	4 (16,7 %)
GNA11, n (% от протестированных)	1 (25,0 %)
GNAQ, n (% от протестированных)	2 (50,0 %)
SF3B1, n (% от протестированных)	1 (25,0 %)
Амплификация MYC, n (%)	2 (50,0 %)
Инактивация BAP1, n (%)	3 (75,0 %)
HLA-типирование	
Выполнено, n (%)	3 (12,5 %)
HLA-A*03:01, n (% от типированных)	2 (66,7 %)

Продолжение таблицы 19

HLA-A*02:01, n (% от типированных)	1 (33,3 %)
Локализация метастазов на момент начала лечения	
Печень, n (%)	21 (87,5 %)
Лёгкие, n (%)	4 (16,7 %)
Кости, n (%)	3 (12,5 %)
Мягкие ткани, n (%)	1 (4,2 %)
Головной мозг, n (%)	1 (4,2 %)
Поджелудочная железа, n (%)	1 (4,2 %)
Характеристики очагов	
Количество очагов: среднее (СО)	2,1 (1,8)
Количество очагов: медиана [мин–макс]	1,5 [1–5]
Размер наибольшего очага, мм: среднее (СО)	20,3 (7,9)
Размер наибольшего очага, мм: медиана [мин–макс]	18,5 [10–30]
Уровень ЛДГ	
Выше нормы	2 (8,3 %)
Нет данных	1 (4,2 %)
Режим иммунотерапии (ИКТИ)	
Пролголимаб, n (%)	10 (41,7 %)
Ипилимумаб + Ниволумаб, n (%)	7 (29,2 %)
Пембролизумаб, n (%)	4 (16,7 %)
Ниволумаб, n (%)	2 (8,3 %)
Пролголимаб + Нурулимаб, n (%)	1 (4,2 %)

СО – стандартное отклонение; ЛДГ – лактатдегидрогеназа; ИКТИ – ингибиторы контрольных точек иммунитета; СТЛТ – стереотаксическая лучевая терапия; HLA – антигены лейкоцитов человека (human leukocyte antigen)

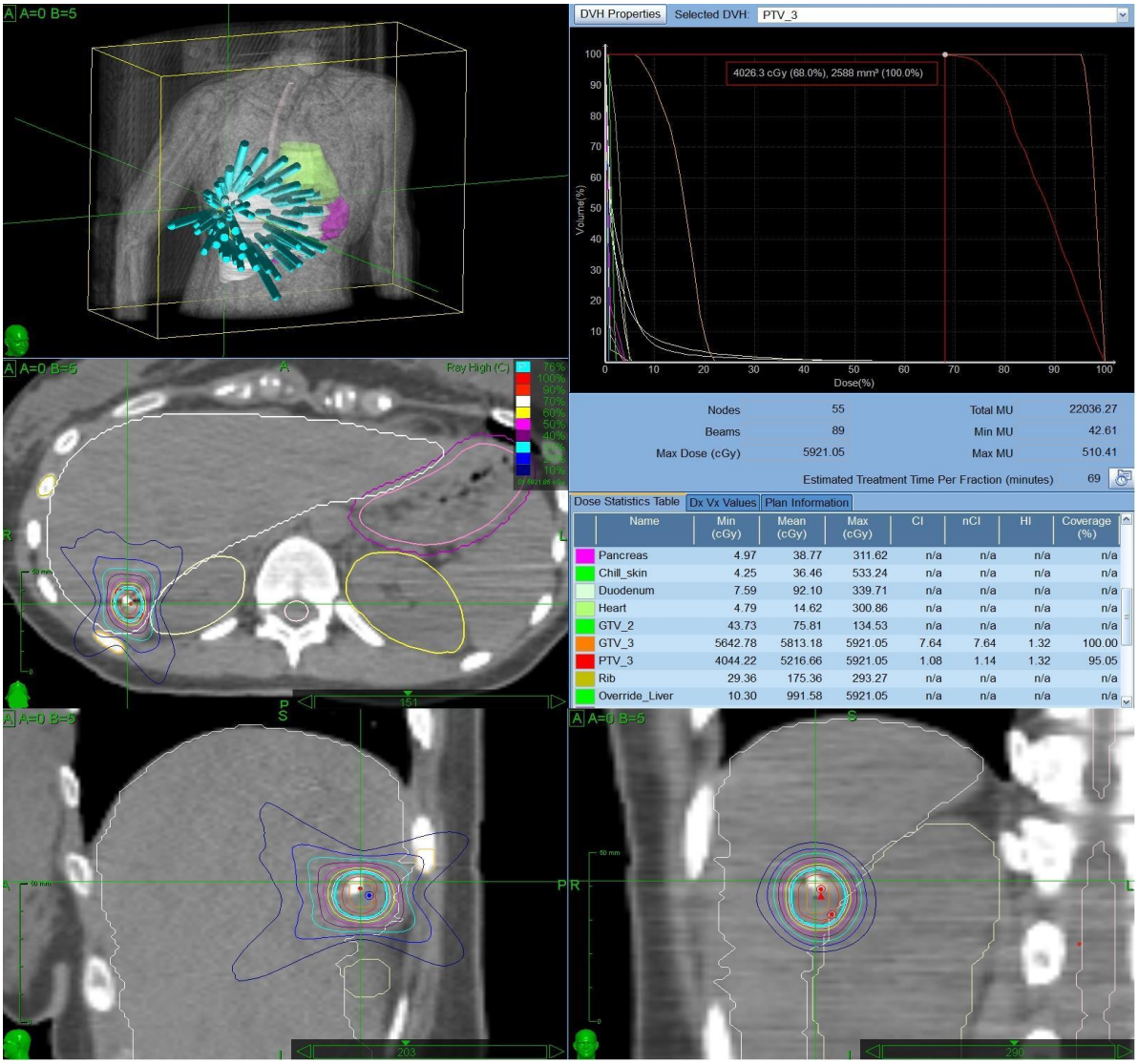
Из 16 пациентов, получивших монотерапию анти-PD-1, пролголимаб получили 10 пациентов (62,5 %), ниволумаб – 2 (12,5 %), пембролизумаб – 4 (25 %). В группе комбинированной ИКТИ – 7 (29,1 %) пациентов получали ипилимумаб (3 мг/кг) в сочетании с ниволумабом (1 мг/кг), 1 пациент (4,2 %) получил нурулимаб с пролголимабом.

3.2.2. Параметры стереотаксической лучевой терапии

У 24 пациентов суммарно облучению подверглось 29 метастатических очагов: 22 (75,9 %) в печени, 3 (10,3 %) в костях, 2 (6,9 %) в мягких тканях, по 1

(3,4 %) в лёгком и головном мозге. У 20 (83,3 %) пациентов был облучен только 1 очаг, у 3 (12,5 %) – 2 очага, у 1 (4,2 %) – 3 очага. У 12 (50%) пациентов облучены все обнаруженные метастатические очаги.

Оконтуривание органов риска осуществлялось в соответствии с рекомендациями ASTRO и Global Harmonization Group [70–72]. Предписание и нормирование дозы СТЛТ выполнялось согласно рекомендациям доклада ICRU 91 [73]. В зависимости от локализации очага при планировании учитывались дозо-объемные ограничения для органов риска (Рисунок 9) [74–76].



Дозовое предписание 45 Гр нормировалось на 76 % изодозную линию, покрывающую 95 % планируемого объема мишени (PTV), отступ на PTV составлял 4 мм

Рисунок 9 – Пример дозового распределения стереотаксической лучевой терапии на аппарате CyberKnife при облучении очага в печени

Медиана суммарной очаговой дозы (СОД) составила 45 Гр (диапазон 24–54 Гр), средняя разовая очаговая доза (РОД) – 15 Гр (Таблица 20). Выбор РОД и СОД при планировании СТЛТ очагов в печени основан на современных представлениях, согласно которым биологическая эффективная доза (BED) > 100 Гр (α/β 10Гр) (в исследовании для увеальной меланомы значение варьировалось в пределах 2,6 и 12,1 Гр в зависимости от клеточной линии), что позволяет обеспечить 2-х летний локальный контроль у ≥90 % пациентов при (BED) < 100 Гр (α/β 10Гр) 2-х летний локальный контроль только у 65 %-76 % пациентов [76, 77].

Таблица 20 – Параметры суммарной и разовой очаговых доз при облучении очагов в разных органах

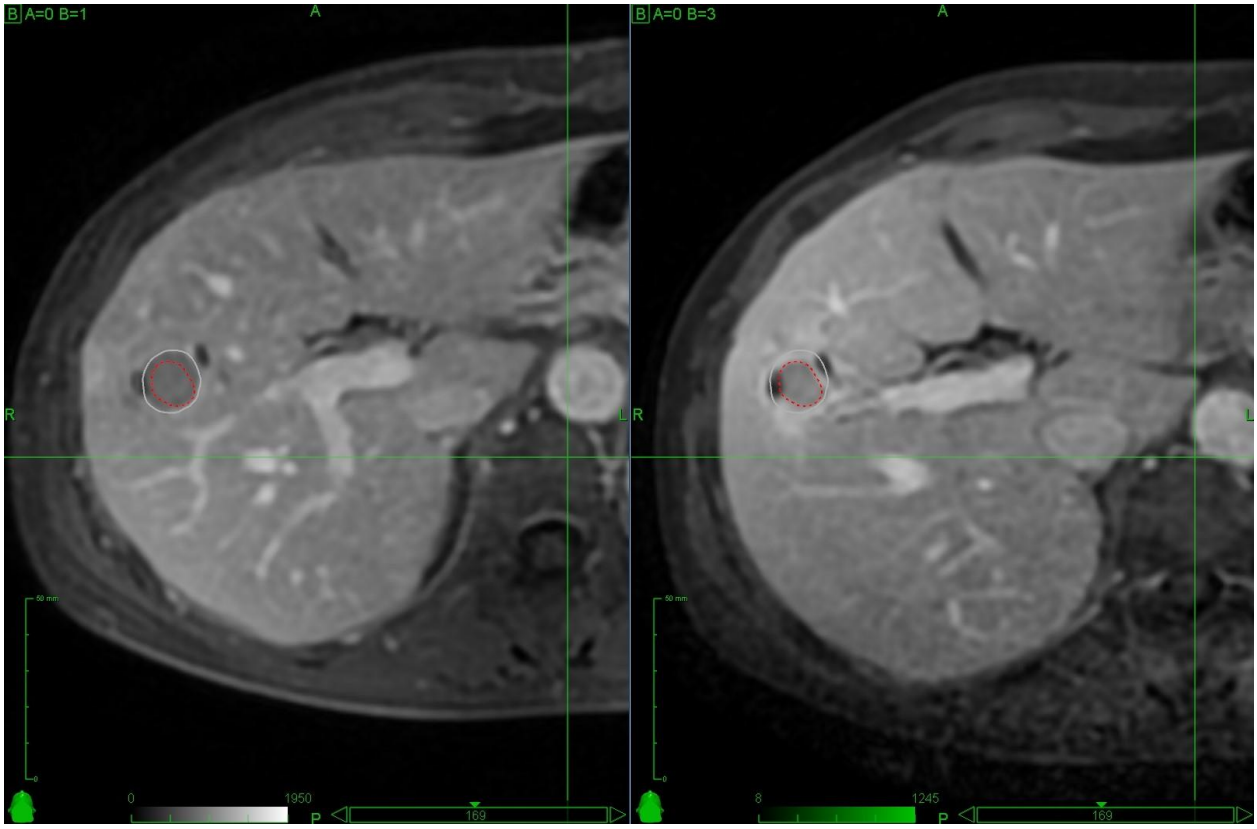
Орган	**Кол-во очагов**	**Средняя РОД (Гр)**	**Медиана СОД (Гр)**	**Диапазон СОД (Гр)**
Печень	22	15	45	24–54
Кости	3	15	45	45
Легкие	1	12	60	60
Головной мозг	1	9	27	27
Мягкие ткани	2	8	40	40

РОД – разовая очаговая доза; СОД – суммарная очаговая доза; Гр – Грей (единица поглощённой дозы ионизирующего излучения)

При лечении метастатических очагов в подвижных органах на аппарате CyberKnife обязательным этапом являлось маркирование очагов для обеспечения осуществления интрафракционного контроля за движением опухоли с использованием системы компенсации респираторных движений Synchrony.

Медиана времени от начала ИКТИ до СТЛТ – 7 дней (диапазон: 21 день до – 70 дней после ИКТИ); у 8 (33,3 %) пациентов СТЛТ проведена до начала ИКТИ, у двух СТЛТ проведена в отсроченном режиме (63 и 70 дней после начала ИКТИ), ввиду технических сложностей при предлучевой подготовке пациентов.

Оценка эффективности СТЛТ для очагов в печени осуществлялась по данным МРТ (магнитно-резонансной томографии) с использованием последовательности T1WI 3D-GRE (LAVA) с контрастным усилением. Контрольное МРТ-исследование сопоставлялось с топометрическим сканированием, выполненным непосредственно в процессе предлучевой подготовки, в том числе с использованием сравнительного анализа в планирующей системе Multiplan для облученных очагов на аппарате CyberKnife (Рисунок 10).



Слева - референсное топометрическое исследование, справа - через 6 месяцев после СТЛТ (серым контуром - обозначен первичный объем опухоли, красным - контрольный визуализируемый объем).

Рисунок 10 – Оценка динамики с использованием магнитно-резонансной томографии

3.2.3. Показатели противоопухолевой активности

Результаты оценки ответа на лечение приведены в таблице 21. ЧОО, сумма полных и частичных ответов по критериям RECIST 1.1, составила **41,7 %** (10/24):

полный ответ (ПО) зарегистрирован у 2 пациентов (8,3 %), частичный ответ (ЧО) – у 8 (33,3 %). Стабилизация болезни (СБ) достигнута у 7 пациентов (29,2 %), прогрессирование – у 7 (29,2 %). Частота контроля заболевания (ЧОО + СБ) составила 70,8 % (17/24).

Ответ по облученным очагам: ПО – 2 (8,3 %), ЧО – 10 (41,7 %), СБ – 9 (37,5 %), Прогрессирование – 3 (12,5 %); ЧОО по облученным очагам – **50,0 %**.

Таблица 21 – Показатели ответа на лечение в группе ингибиторов контрольных точек + стереотаксической лучевой терапии (n=24)

Показатель	**Общий ответ n (%) (95 % ДИ)**	**Ответ по облученному очагу n (%) (95 % ДИ)**
Полный ответ	2 (8,3 %) (1,5–25,4 %)	2 (8,3 %) (1,5–25,4 %)
Частичный ответ	8 (33,3 %) (17,6–53,3 %)	10 (41,7 %) (24,5–61,2 %)
Стабилизация	7 (29,2 %) (14,9–48,6 %)	9 (37,5 %) (21,1–56,9 %)
Прогрессирование	7 (29,2 %) (14,9–48,6 %)	3 (12,5 %) (3,5–30,4 %)
ЧОО (ПО+ЧО)	10 (41,7 %) (24,5–61,2 %)	12 (50,0 %) (31,4–68,6 %)
ЧКЗ (ПО+ЧО+СБ)	17 (70,8 %) (50,8–85,1 %)	21 (87,5 %) (69,0–95,7 %)

ДИ – доверительный интервал; ПО – полный ответ; ЧО – частичный ответ; СБ – стабилизация болезни; ЧОО – частота объективного ответа (ПО+ЧО); ЧКЗ – частота контроля заболевания (ПО+ЧО+СБ)

3.2.4. Выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость

Первичная конечная точка исследования – 6-месячная ВБП – составила 66,7 % (95 % ДИ 46,7–82,0 %) (16/24 пациентов), что соответствуют критерию принятия альтернативной гипотезы, увеличение 6-месячной ВБП с 30 % до 60 %. Медиана ВБП составила 8,2 мес. (95 % ДИ 6,1–12,4) (Рисунок 11).

На момент финального анализа зарегистрировано 10 летальных исходов среди 24 пациентов (41,7 %); 14 пациентов (58,3 %) живы. При медиане

наблюдения 28,6 месяцев, медиана ОВ составила 40,4 мес. (95 % ДИ 18,3–54,2) (Рисунок 12). Результаты представлены в таблице 22.

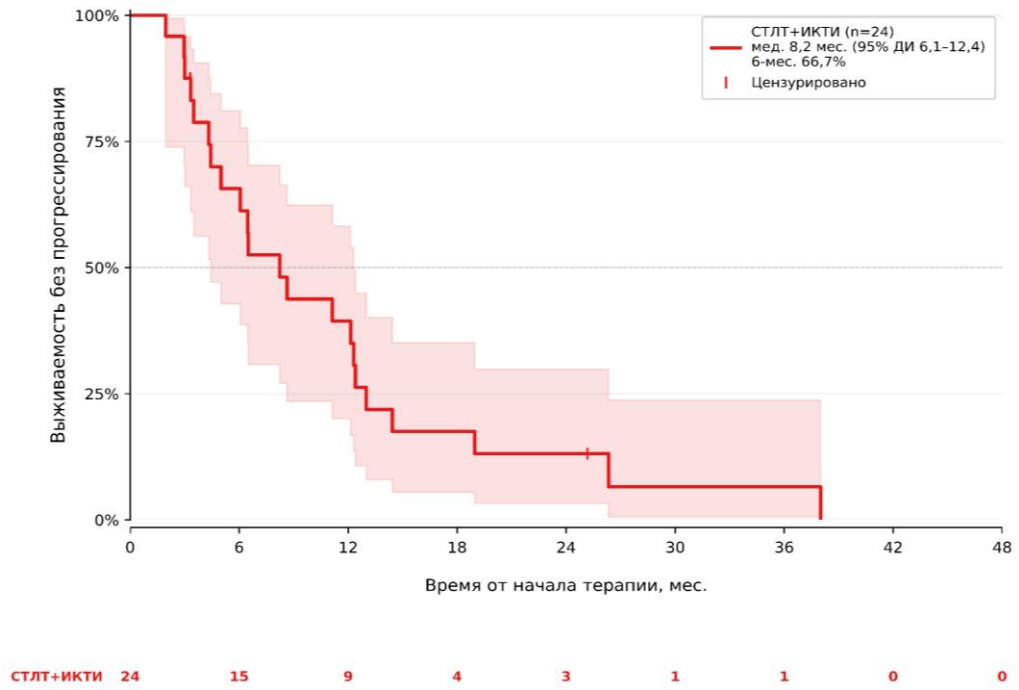


Рисунок 11 – Выживаемость без прогрессирования в группе ингибиторов контрольных точек + стереотаксической лучевой терапии

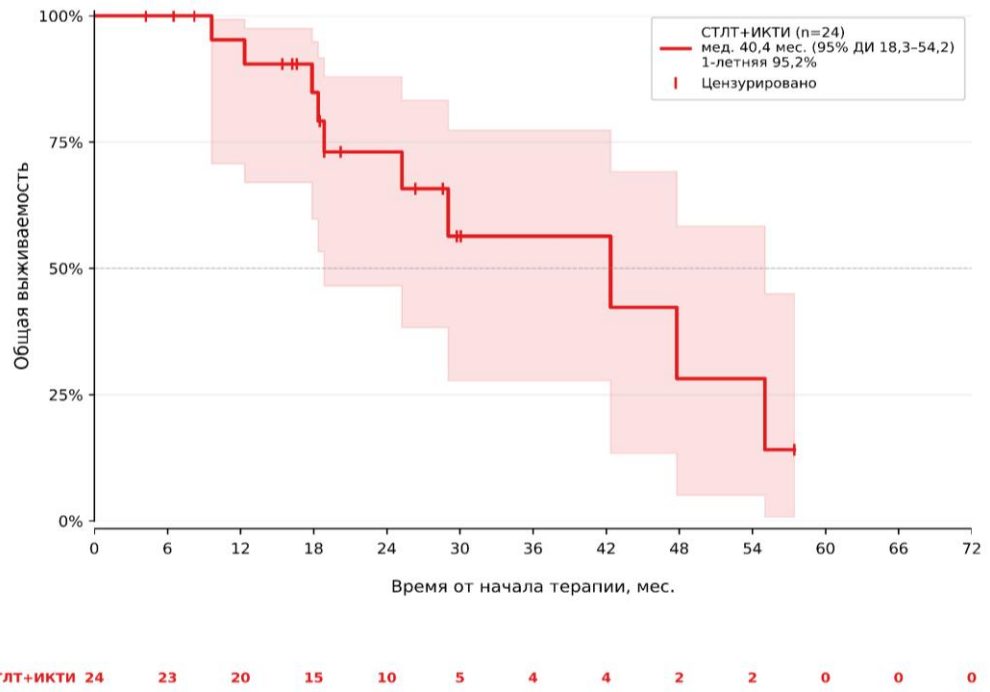


Рисунок 12 – Общая выживаемость в группе ингибиторов контрольных точек + стереотаксической лучевой терапии

Таблица 22 – Показатели выживаемости в группе ингибиторов контрольных точек + стереотаксической лучевой терапии (n=24)

Показатель	Значение	95 % ДИ
Выживаемость без прогрессирования (ВБП)		
6-месячная ВБП	66,7 % (16/24)	(46,7–82,0 %)
12-месячная ВБП	39,4 %	(20,1–58,2 %)
Медиана ВБП, мес	8,2	(6,1–12,4)
Общая выживаемость (ОВ)		
12-месячная ОВ	95,2 %	(70,7–99,3 %)
24-месячная ОВ	73,1 %	(46,5–87,9 %)
36-месячная ОВ	56,4 %	(27,8–77,4 %)
Медиана ОВ, мес	40,4	(18,3–54,2)
Зарегистрировано летальных исходов, n (%)	10 (41,7 %)	–
Медиана наблюдения, мес	28,6	(18,5–57,4)

ВБП – выживаемость без прогрессирования; ОВ – общая выживаемость; ДИ – доверительный интервал

3.2.5. Нежелательные явления

НЯ любой степени зарегистрированы у 16 пациентов из 24 (66,7 %). НЯ 3–4 степени – у 4 пациентов (**16,7 %**) (Таблица 23). Летальных исходов, связанных с токсичностью ИКТИ или лучевой терапией, не зарегистрировано.

Таблица 23 – Профиль нежелательных явлений в группе ингибиторов контрольных точек + стереотаксической лучевой терапии (n=24)

Нежелательное явление	Любая степень, n (%)	3–4 степень, n (%)
Все НЯ	**16 (66,7)**	**4 (16,7)**
Повышение АЛТ/АСТ	6 (25,0)	0
Гипотиреоз	5 (20,8)	0
Аутоиммунный гепатит	3 (12,5)	3 (12,5)
Артрит	3 (12,5)	1 (4,2)

Продолжение таблицы 23

Колит	3 (12,5)	0
Кожная токсичность	2 (8,3)	0
Гипофизит	1 (4,2)	0
Надпочечниковая недостаточность	1 (4,2)	0
Болевой синдром	1 (4,2)	0

НЯ – нежелательные явления; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза

Среди НЯ 3–4 степени зарегистрированы: аутоиммунный гепатит (n=3, 12,5 %), артрит (n=1, 4,2 %). Транзиторное повышение трансаминаз (АЛТ/АСТ) наблюдалось у 6 (25 %) пациентов, которое вероятно было связано с проведенной СТЛТ очагов в печени, разрешилось самостоятельно и не требовало назначения глюкокортикостероидов. Терапия ИКТИ прекращена у 2/24 (8,3 %) пациентов из-за развившихся иммуноопосредованных НЯ, у 2 из 8 пациентов получавших анти-PD1+анти-CTLA4 проведено только 3 из 4 запланированных цикла, после разрешения НЯ была продолжена терапия анти-PD-1 препаратами.

3.2.6. Вторая линия терапии после ИКТИ + СТЛТ

На момент среза данных у 22 пациентов зарегистрировано прогрессирование заболевания. Для анализа результатов второй линии доступны данные 16 пациентов (72,7 %): изолированная перфузия печени мелфаланом – 5 пациентов (31 %); системная терапия – 4 пациента (25 %): пембролизумаб с ленватинибом, ипилимумаб с ниволумабом, траметиниб, ниволумаб с вориностатом; СТЛТ новых/растущих очагов – 2 пациентов (12,5 %); ТАХЭ – 1 пациент (6,3 %); комбинированные методы – 4 пациента (25 %): СТЛТ новых/растущих очагов, перфузия печени, ТАХЭ с ИКТИ или химиотерапией. Высокая доля пациентов, продолжавших лечение после прогрессирования, свидетельствует о высоком

сохраненном функциональном статусе в группе ИКТИ + СТЛТ. 6 пациентов ожидают назначение/начала второй линии терапии на момент анализа данных.

Медиана ВБП от начала второй линии терапии составила 5,97 мес. (95 % ДИ 3,0–11,97), медиана ОВ от момента начала второй линии составила 17,4 мес. (95 % ДИ 10,9-НД). ЧОО составила 6,3 %, зарегистрирован один частичный ответ, стабилизация заболевания зарегистрирована у 8 пациентов (50 %).

3.3. Эффективность и безопасность ингибиторов контрольных точек иммунитета в сочетании с изолированной перфузией печени мелфаланом у пациентов с метастатической увеальной меланомой

3.3.1. Клинические характеристики включенных пациентов

В данное проспективное несравнительное когортное исследование включено **29 пациентов** с мУМ, получавших ИКТИ в сочетании с изолированной перфузией печени (ИПП) в качестве первой линии терапии в период с 2019 по 2025 гг. Средний возраст составил 50,2±13,1 лет. Большая часть женщины – 16 пациентов (55,2 %), мужчин – 13 (44,8 %). Медиана времени от лечения первичной опухоли до появления метастазов (медиана времени до мУМ) составила 1,09 года (0–14,5). Благоприятный прогноз (время до мУМ >5 лет) имели 13,8 % (n=4), у 2 пациентов (6,9 %) метастазы обнаружены сразу после диагностики первичной опухоли. Неблагоприятный прогноз (время до мУМ от 0 до 3 лет, исключая синхронные) – 19 пациентов (65,5 %), промежуточный прогноз (время до мУМ от 3 до 5 лет) – 4 пациента (13,8 %).

Метастатические очаги в печени до начала лечения выявлены у всех 29 (100 %) пациентов, у 5 (17,2 %) из них выявлены метастазы в других органах, в костях – 2 (6,9 %), лёгких – 1 (3,4 %), поджелудочной железе – 1 (3,4 %), ротоглотке – 1 (3,4 %).

Молекулярно-генетическое тестирование проведено у 7 пациентов (24,1 %), HLA-типирование – у 4 (13,8 %). Результаты представлены в таблице 24.

Таблица 24 – Клинические характеристики пациентов группы ингибиторов контрольных точек + изолированной перфузии печени (n=29)

Характеристика	ИКТИ + ИПП (n=29)
Демографические характеристики	
Мужчины, n (%)	13 (44,8 %)
Женщины, n (%)	16 (55,2 %)
Возраст, лет	
Среднее (СО)	50,2 (13,1)
Медиана [мин–макс]	51,0 [25–73]
Время от лечения первичной опухоли до мУМ	
Среднее (СО), лет	2,8 (3,7)
Медиана [мин–макс], лет	1,1 [0,0–14,5]
Распространённость первичной опухоли (Т-стадия)	
T1, n (%)	3 (10,3 %)
T2, n (%)	4 (13,8 %)
T3, n (%)	14 (48,3 %)
T4, n (%)	5 (17,2 %)
Нет данных, n (%)	3 (10,3 %)
Гистологический тип	
Эпителиоидноклеточная, n (%)	11 (37,9 %)
Смешанноклеточная, n (%)	8 (27,6 %)
Веретеноклеточная, n (%)	3 (10,3 %)
Нет данных, n (%)	7 (24,1 %)
Лечение первичной опухоли	
Энуклеация, n (%)	19 (65,5 %)
Брахитерапия, n (%)	6 (20,7 %)
СТЛТ первичной опухоли, n (%)	3 (10,3 %)
Протонная терапия, n (%)	1 (3,4 %)
Молекулярно-генетическое тестирование	
Выполнено, n (%)	7 (24,1 %)
GNA11, n (% от протестированных)	4 (57,1 %)
GNAQ, n	2 (28,6 %)
SF3B1, n	2 (28,6 %)
EIF1AX, n	1 (14,3 %)

Продолжение таблицы 24

Амплификация MYC, n	2 (28,6 %)
Инактивация BAP1, n	2 (28,6 %)
Моносомия хромосомы 3, n	1 (14,3 %)
PTCH1, n (% от протестированных)	1 (14,3 %)
HLA-типирование	
Выполнено, n (%)	4 (13,8 %)
HLA-A*03:01, n (% от типированных)	2 (50,0 %)
HLA-A*02:01, n (% от типированных)	2 (50,0 %)
Локализация метастазов на момент начала лечения	
Печень, n (%)	29 (100 %)
Лёгкие, n (%)	1 (3,4 %)
Кости, n (%)	2 (6,9 %)
Поджелудочная железа, n (%)	1 (3,4 %)
Ротоглотка, n (%)	1 (3,4 %)
Характеристики очагов	
Количество очагов: среднее (СО)	20,5 (12,8)
Количество очагов: медиана [мин–макс]	20,0 [5–50]
Размер наибольшего очага, мм: среднее (СО)	25,6 (18,3)
Размер наибольшего очага, мм: медиана [мин–макс]	20,0 [10–85]
Режим иммунотерапии (ИКТИ)	
Ипилимумаб + Ниволумаб, n (%)	13 (44,8 %)
Пролголимаб, n (%)	9 (31,0 %)
Пембролизумаб, n (%)	4 (13,8 %)
Ниволумаб, n (%)	3 (10,3 %)

СО – стандартное отклонение; ИКТИ – ингибиторы контрольных точек иммунитета; ИПП – изолированная перфузия печени

Из 16 пациентов (55,2 %), получивших монотерапию анти-PD-1, пролголимаб получили 9 пациентов (56 %), ниволумаб – 3 (19 %), пембролизумаб – 4 (25 %). В группе комбинированной ИКТИ 13 (44,8 %) пациентов получали ипилимумаб (3 мг/кг) в сочетании с ниволумабом (1 мг/кг).

Медиана времени от начала терапии ИКТИ до ИПП – 30 дней (диапазон: 98 дней до – 139 дней после ИКТИ); у 10 (34,5 %) пациентов иммунотерапия начата после ИПП. У 1 пациента ИПП проведена через 139 дней из-за развившегося аутоиммунного рефрактерного гепатита 3-й степени.

3.3.2. Методология и условия проведения изолированной перфузии печени

Изолированная перфузия печени выполнялась на базе Костромского онкологического диспансера по оригинальной методике (Патент РФ 2767705 C2, 18.03.2022) [78]. Процедура проводилась под эндотрахеальным наркозом с применением в качестве цитостатика – мелфалана в дозировке 100 мг. Выполнялась J-образная лапаротомия, ревизия органов брюшной полости на предмет внепеченочных метастазов, биопсия очагов в печени. Далее проводилась сосудистая изоляция печени, контроль осуществлялся добавлением в замкнутый контур индоцианина зеленого (ICG) в дозировке 25 мг с детекцией последнего в периферическом кровотоке при помощи аппарата “Limon”. Перфузия печени проводилась путем направления забранной крови из ретропеченочного сегмента нижней полой вены в резервуар (кардиотом), далее в оксигенатор с теплообменником (40 С°) и затем в артериальную канюлю, установленную в собственной печеночной артерии, с объемной скоростью 1 л в минуту по сформированному временному контуру раствором, состоящим из 700 мл физиологического раствора хлорида натрия и 100 мг мелфалана, в течение 60 минут. После завершения перфузии печень отмывалась от перфузата изотоническим раствором хлорида натрия 1500 мл и 500 мл гелофузина и 300 мл эритроцитарной массы. Все этапы отражены в таблице 25.

Таблица 25 – Этапы выполнения изолированной перфузии печени

№	Этап	Описание
1	Введение антикоагулянтов (гепарин)	10 000 ЕД внутривенно болюсно с целью контроля АЧТВ
2	Чрескожная пункционная канюляция	Внутренней яремной вены (подающая канюля – кончик в преддверии правого предсердия); бедренной вены (забирающая канюля – кончик ниже устья почечных вен)
3	Лапаротомия, ревизия	J-образная лапаротомия, ревизия органов брюшной полости, при наличии показаний – биопсия очагов в печени
4	Мобилизация печени, диссекция и визуализация сосудов	Манёвр Cattell–Braasch; обнажение кавальных ворот печени; мобилизация нижней полой вены от диафрагмы до почечных вен; диссекция печёночно-двенадцатиперстной связки
5	Канюляция элементов печёночно-двенадцатиперстной связки	Венесекция нижней полой вены, воротной вены; артериотомия гастродуоденальной артерии
6	Контроль качества сосудистой изоляции печени	Сочетанные подходы: визуальный контроль, кардиотом, детекция индоцианина зелёного (ICG)
7	Перфузия	Введение мелфалана 50 мг на старте и 50 мг через 30 минут (общая доза 100 мг). Целевое время перфузии – 60 минут
8	Отмывание перфузионного контура	Однопроходное промывание изотонической смесью кристаллоидов и коллоидов; утилизация эффлюента (перфузата). Время процедуры – 10 минут
9	Деканюляция	Снятие зажимов с сосудов; деканюляция абдоминальных и чрескожных канюль
10	Дегепаринизация	Введение протамина сульфата; контроль АЧТВ
11	Гемостаз и наблюдение	30 минут

ЕД – единицы действия; АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время; ICG – индоцианин зелёный (indocyanine green)

3.3.3. Показатели противоопухолевой активности

ЧОО составила **41,4 %** (12/29): ПО – 2 пациента (6,9 %), ЧО – 10 (34,5 %). СБ достигнута у 9 пациентов (31 %), прогрессирование заболевания – у 8 (27,6 %).

ЧКЗ составил **72,4 %** (21/29). Данные представлены в сводной таблице 26.

Таблица 26 – Показатели ответа на лечение в группе ингибиторов контрольных точек + изолированной перфузии печени (n=29)

Показатель ответа	n (%) (95 % ДИ)
Полный ответ	2 (6,9 %) (1,9–22,0 %)
Частичный ответ	10 (34,5 %) (19,9–52,7 %)
Стабилизация болезни	9 (31,0 %) (17,3–49,2 %)
Прогрессирование	8 (27,6 %) (14,7–45,7 %)
ЧОО (ПО+ЧО)	12 (41,4 %) (25,5–59,3 %)
ЧКЗ (ПО+ЧО+СБ)	21 (72,4 %) (54,3–85,3 %)

ДИ – доверительный интервал; ПО – полный ответ; ЧО – частичный ответ; СБ – стабилизация болезни; ЧОО – частота объективного ответа (ПО+ЧО); ЧКЗ – частота контроля заболевания (ПО+ЧО+СБ)

3.3.4. Выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость

Первичная конечная точка – 6-месячная ВБП – составила 62,1 %, что соответствуют критерию принятия альтернативной гипотезы. Медиана ВБП составила 7,2 мес. (95 % ДИ 4,5–9,9), прогрессирование зарегистрировано у 26 из 29 пациентов (Рисунок 13).

ВБП по метастазам в печени – специфическая для ИПП конечная точка, отражающая эффективность локального контроля метастатического поражения печени. Прогрессирование по печени зарегистрировано у 23 из 29 пациентов. Медиана ВБП по печени составила 9,7 мес. (95 % ДИ 6,2–12,4), 6-месячная ВБП по печени – 72,4 %. Превосходство ВБП по печени над общей ВБП (9,7 мес. против 7,2 мес.) косвенно свидетельствует о том, что у части пациентов именно внепеченочное прогрессирование ограничивало общую ВБП (Рисунок 14).

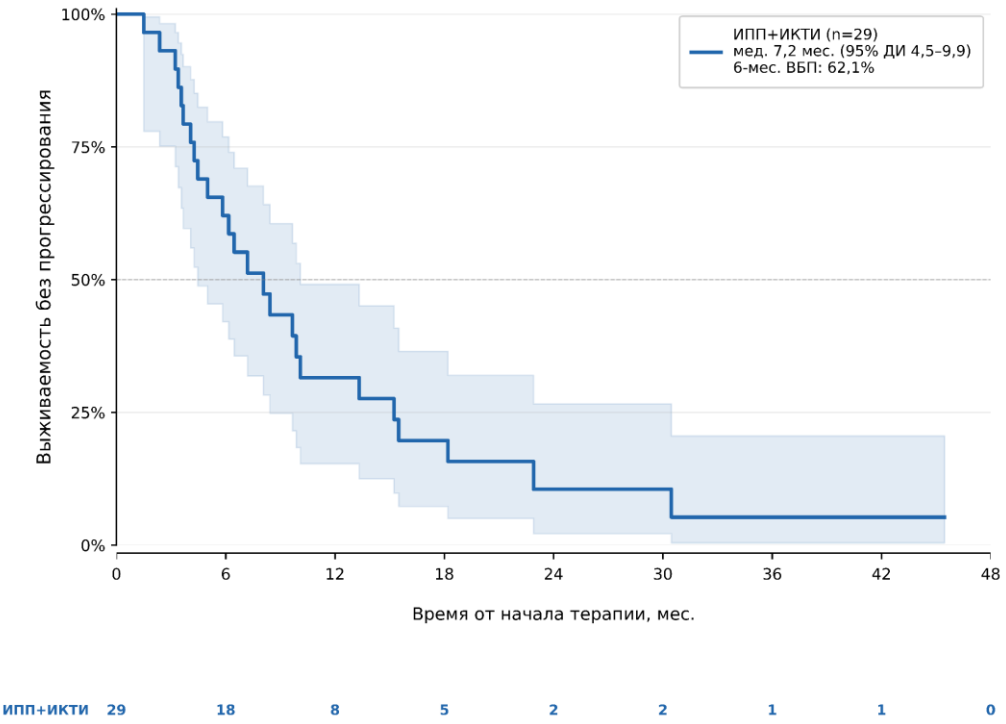


Рисунок 13 – Выживаемость без прогрессирования в группе ингибиторов контрольных точек + изолированной перфузии печени

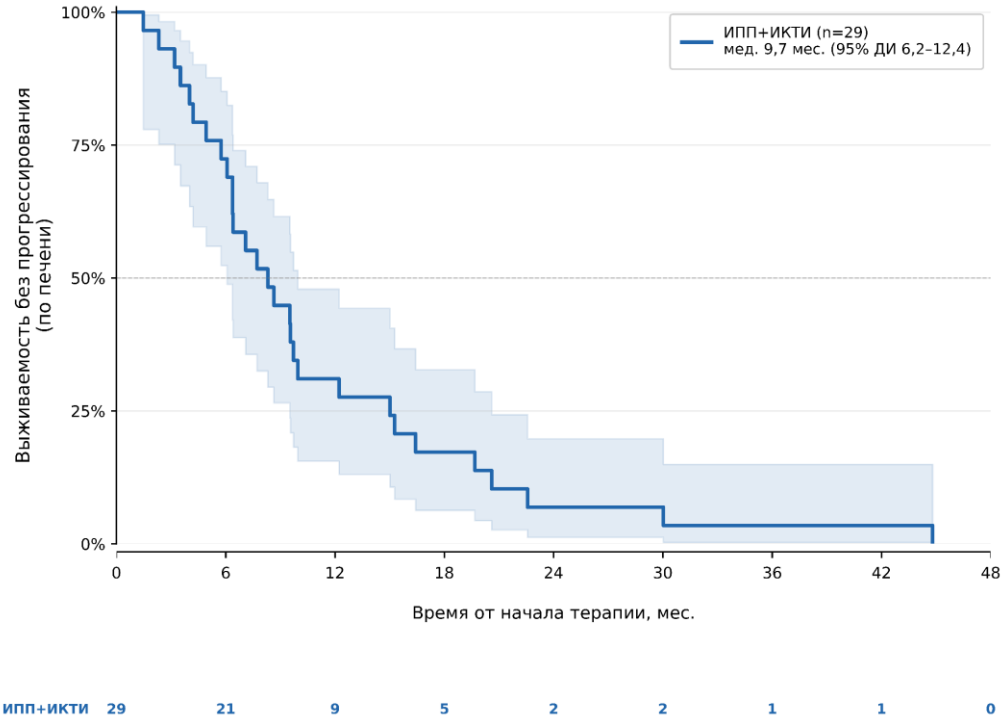


Рисунок 14 – Выживаемость без прогрессирования по печени в группе ингибиторов контрольных точек + изолированной перфузии печени

На момент финального анализа зарегистрировано 10 летальных исходов у 29 пациентов (34,5 %); 19 пациентов (65,5 %) живы. При медиане наблюдения 20,6 месяцев медиана ОВ составила 30,3 мес. (95 % ДИ 17,3-НД) (Рисунок 15). Результаты представлены в таблице 27.

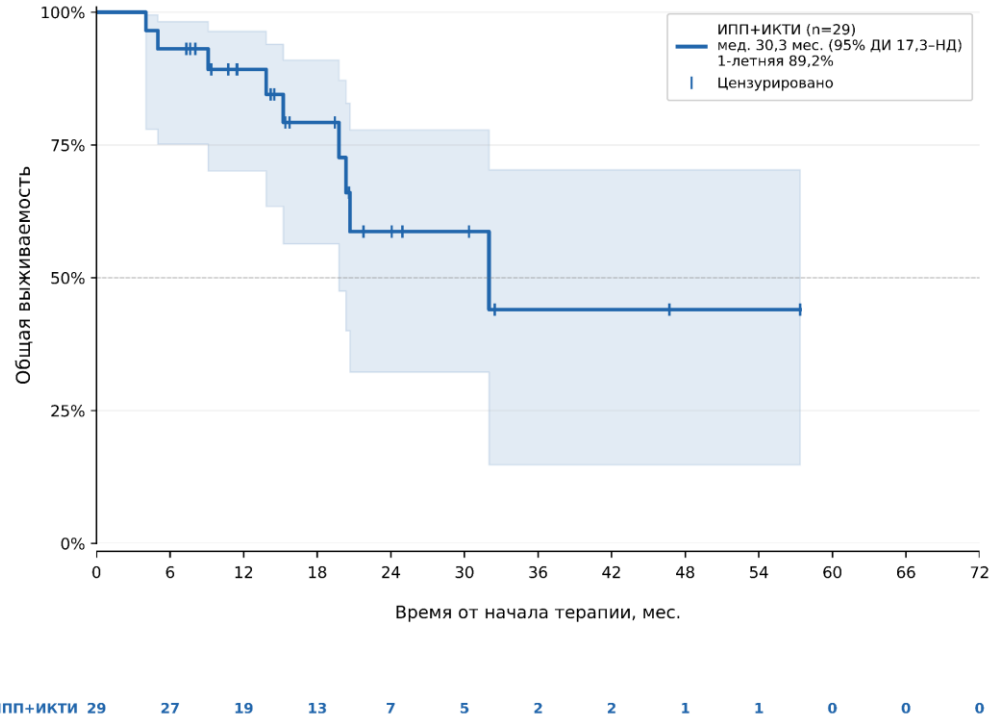


Рисунок 15 – Общая выживаемость в группе ингибиторов контрольных точек + изолированной перфузии печени (n=29)

Таблица 27 – Сводные показатели выживаемости в группе ингибиторов контрольных точек + изолированной перфузии печени (n=29)

Показатель выживаемости	Значение	95 % ДИ
Выживаемость без прогрессирования (ВБП)		
6-месячная ВБП	62,1 %	(42,1–76,9 %)
12-месячная ВБП	27,6 %	(13,1–44,3 %)
Медиана ВБП, мес	7,2	(4,5–9,9)
ВБП по метастазам в печени		
6-месячная ВБП по печени	72,4 %	(52,3–85,1 %)
12-месячная ВБП по печени	39,8 %	(21,9–57,2 %)
Медиана ВБП по печени, мес	9,7	(6,2–12,4)

Продолжение таблицы 27

Общая выживаемость (ОВ)		
12-месячная ОВ	89,2 %	(70,1–96,4 %)
24-месячная ОВ	58,7 %	(32,2–77,8 %)
36-месячная ОВ	44,0 %	(14,8–70,3 %)
Медиана ОВ, мес	30,3	(17,3–НД)
Статус на момент анализа		
Зарегистрировано летальных исходов, n (%)	10 (34,5 %)	–
Медиана наблюдения (обратный КМ), мес	20,6	(14,2–24,9)

ВБП – выживаемость без прогрессирования; ОВ – общая выживаемость; ДИ – доверительный интервал; НД – не достигнуто

3.3.5. Нежелательные явления

Оценка безопасности проводилась по двум шкалам: (1) послеоперационные осложнения ИПП по классификации Clavien–Dindo; (2) все нежелательные явления по NCI CTCAE v5.0. НЯ любой степени зарегистрированы у всех 29 пациентов (100 %), что обусловлено преимущественно системной гематологической токсичностью мелфалана. НЯ 3–4 степени – у 12 пациентов (41,4 %) (Таблица 28).

Послеоперационные осложнения ИПП (Clavien–Dindo): без осложнений (степень 0) – 19 пациентов (65,5 %); степень I (незначительные, не требующие вмешательства) – 4 (13,8 %); степень II (требующие медикаментозного лечения) – 2 (6,9 %); степень IIIA (требующие малоинвазивного вмешательства) – 1 (3,4 %); степень V (летальный исход) – 2 пациента (6,9 %). Оба летальных исхода зарегистрированы в позднем послеоперационном периоде. Пусковым моментом первого летального исхода явился тромбоз воротной вены, развившийся в раннем послеоперационном периоде после ИПП и осложнившийся формированием подпеченочного абсцесса; на этом фоне прогрессировала печёночная недостаточность, присоединились сепсис, острое нарушение мозгового кровообращения, что в совокупности привело к развитию полиорганной недостаточности (печёночно-почечная недостаточность, дыхательная недостаточность III степени на фоне двусторонней полисегментарной пневмонии,

неврологический дефицит) и смерти пациента спустя 38 суток после операции, несмотря на проводимую интенсивную терапию в условиях отделения реанимации. Пусковым моментом второго летального исхода явились инфекционные осложнения; по сведениям, полученным от родственников пациента, через несколько дней после выписки, пациент был госпитализирован в стационар по месту жительства, где и наступила смерть на 33 день после операции в результате генерализации инфекционного процесса и развития сепсиса. Это подчёркивает критическую важность тщательного отбора пациентов и концентрации ИПП в специализированных хирургических центрах.

Таблица 28 – Нежелательные явления в группе ингибиторов контрольных точек + изолированной перфузии печени

Нежелательное явление	**Любая степень, n (%)**	**3–5 степени, n (%)**
Все НЯ	29 (100 %)	12 (41,4 %)
Повышение АЛТ	19 (65,5 %)	2 (6,9 %)
Повышение АСТ	18 (62,1 %)	2 (6,9 %)
Анемия	21 (72,4 %)	0
Аутоиммунный гепатит	4 (13,8 %)	3 (10,3 %)
Гипотиреоз	4 (13,8 %)	0
Кожная токсичность	3 (10,3 %)	1 (3,4 %)
Колит	3 (10,3 %)	1 (3,4 %)
Астения	3 (10,3 %)	1 (3,4 %)
Тромбоцитопения	2 (6,9 %)	0
Пульмонит	1 (3,4 %)	1 (3,4 %)
Тромбоз	1 (3,4 %)	1 (3,4 %)
Полиорганная недостаточность	2 (6,9 %)	2 (6,9 %)
Инфекционные осложнения (сепсис)	2 (6,9 %)	2 (6,9 %)
Острое нарушение мозгового кровообращения	1 (3,4 %)	1 (3,4 %)

НЯ – нежелательные явления; АЛТ – аланинаминотрансфераза; АСТ – аспартатаминотрансфераза

Наиболее частыми НЯ 3–4 степени, являлись: аутоиммунный гепатит 3 ст. – 3 пациента (10,3 %), который потребовал назначения кортикостероидов. Повышение трансаминаз 3–4 ст. зарегистрировано у 2 пациентов (6,9 %); Колит 4 ст., потребовавший длительной иммуносупрессивной терапии и отмены ИКТ, отмечен у 1 пациента (3,4 %).

3.3.6. Вторая линия терапии после ИКТИ + ИПП

Из 26 пациентов с зарегистрированным прогрессированием заболевания, данные по второй линии терапии на момент анализа доступны для 13 пациентов (50 %): пембролизумаб + ленватиниб – 4 пациента (30,8 %), ТАХЭ мелфаланом – 2 (15,4 %), ипилимумаб+ниволумаб – 2 (15,4 %), Химиотерапия – 4 (30,8 %), СТЛТ растущего очага – 1 (7,7 %). 11 (42,3%) пациентов ожидают назначение/начала второй линии терапии на момент анализа данных.

Медиана ВБП от начала второй линии терапии составила 3,97 месяцев (95 % ДИ 3,07-НД), медиана ОВ от момента начала второй линии составила 22,5 мес. (95 % ДИ 12,7-НД). ЧОО составила 7,7 %, зарегистрирован один частичный ответ, стабилизация заболевания зарегистрирована у 7 пациентов (53,8 %).

3.4. Прогностические факторы

С целью поиска прогностических факторов ответа, при которых комбинированный, локальный или системный подход предпочтителен, проведен подгрупповой анализ. Для каждой подгруппы выполнялся раздельный расчет взвешенного отношения рисков (ОР) по общей выживаемости. Оценивались два сравнения: комбинированное лечение vs системная терапия и локальное лечение vs системная терапия (референс во всех случаях – системная терапия). Анализируемые подгруппы определены заранее: пол, время до мУМ (<3 лет/3-5 лет/>5 лет), наличие метастазов в печени, внепеченочные метастазы, количество очагов в печени (≤5/5–20/>20), уровень ЛДГ (норма/выше нормы). Ввиду

исследовательского характера анализа поправка на множественность сравнений не применялась; все p-значения следует рассматривать как номинальные. Результаты представлены в таблице 29 и на рисунке 16.

Таблица 29 – Результаты подгруппового анализа для общей выживаемости (IPTW-взвешенная модель Кокса)

Подгруппа	ОР комб vs сист	95 % ДИ	p	ОР лок vs сист	95 % ДИ	p
Пол						
Мужской	0,83	(0,46–1,48)	0,522	1,40	(0,83–2,37)	0,212
Женский	0,66	(0,39–1,11)	0,116	1,28	(0,81–2,04)	0,292
Метастазы в печени						
Нет	1,23	(0,38–4,01)	0,732	0,88	(0,31–2,53)	0,813
Есть	0,67	(0,45–1,02)	0,060	1,39	(0,96–2,02)	0,080
Внепечёночные метастазы						
Нет	**0,57**	**(0,33–0,99)**	**0,046**	1,19	(0,77–1,85)	0,437
Есть	0,92	(0,54–1,58)	0,775	1,64	(0,94–2,88)	0,082
Количество очагов в печени *						
≤5 очагов	0,64	(0,32–1,28)	0,206	0,99	(0,52–1,88)	0,967
5–20 очагов	1,03	(0,47–2,29)	0,932	**1,96**	**(1,06–3,64)**	**0,033**
>20 очагов	**0,48**	**(0,26–0,89)**	**0,019**	1,06	(0,55–2,03)	0,861
ЛДГ						
Норма	0,77	(0,47–1,24)	0,278	1,18	(0,77–1,81)	0,438
Выше нормы	0,60	(0,31–1,18)	0,138	1,94	(0,93–4,04)	0,076
Время от лечения первичной опухоли до мУМ						
<3 лет	0,74	(0,47–1,18)	0,205	**1,90**	**(1,19–3,02)**	**0,007**
3–5 лет	**0,19**	**(0,06–0,64)**	**0,007**	0,72	(0,33–1,58)	0,414
>5 лет	1,32	(0,56–3,13)	0,528	1,67	(0,81–3,46)	0,168

* p<0,05. ОР<1 – снижение риска смерти (преимущество перед системной терапией). ОР>1 – повышение риска смерти относительно системной терапии. Тест взаимодействия для всех переменных: p>0,06. Референс – системная терапия. Значения из IPTW-взвешенной модели Кокса. ОР – отношение рисков; ДИ – доверительный интервал; ЛДГ – лактатдегидрогеназа.

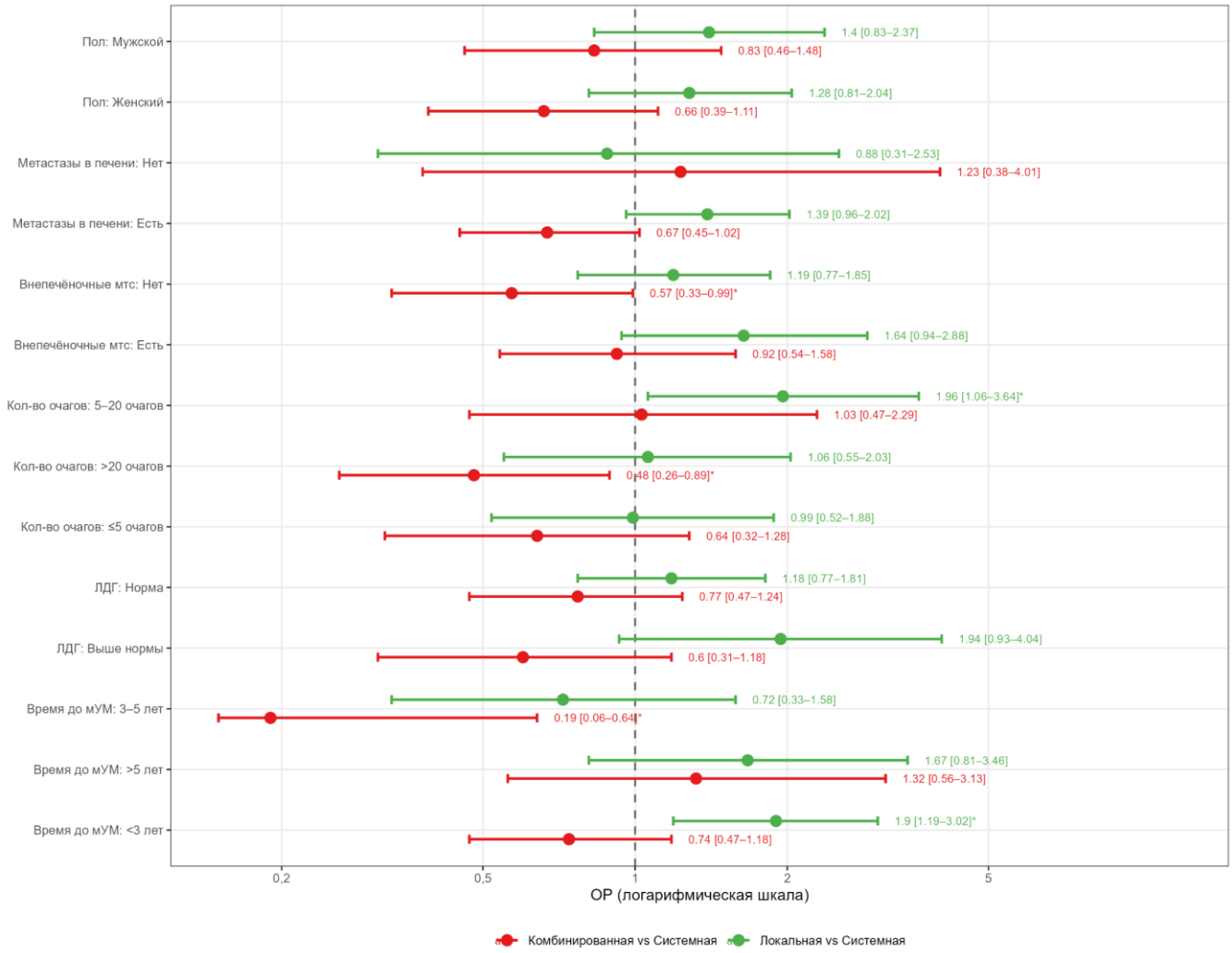


Рисунок 16 – Подгрупповой анализ для общей выживаемости по подгруппам (IPTW-взвешенная модель Кокса)

Во всех без исключения подгруппах точечная оценка ОР для комбинированного лечения относительно системной терапии не превысила 1,32. Направление эффекта оставалось неизменным – в пользу комбинированного подхода, вне зависимости от пола, времени до мУМ, наличия метастазов в печени, наличия метастазов в других органах, числа очагов в печени или уровня ЛДГ.

Статистически значимое преимущество комбинированного подхода над системной терапией выявлено в трёх подгруппах. При отсутствии внепеченочных метастазов: ОР 0,57 (95 % ДИ 0,33–0,99; p=0,046) – добавление локального воздействия к системной терапии вдвое снижало риск смерти у пациентов с изолированным поражением печени, тогда как при наличии внепеченочных

метастазов эффект нивелировался ОР 0,92 (95 % ДИ 0,54–1,58; p=0,775), что указывает на ограниченность локального контроля при системном распространении. При числе очагов >20 в печени: ОР=0,48 (95 % ДИ 0,26–0,89; p=0,019) – комбинированный подход ассоциирован со значимым снижением риска смерти даже при множественном поражении печени; при меньшем числе очагов (5–20 и ≤5) значимых различий не наблюдалось. В подгруппе с интервалом до мУМ 3–5 лет: ОР 0,19 (95 % ДИ 0,06–0,64; p=0,007) наиболее выраженный эффект во всем подгрупповом анализе, но требует осторожной интерпретации учитывая малое число пациентов в этой подгруппе (n=15 в группе комбинированного лечения и n=21 в системной) и широкие доверительные интервалы.

Наиболее выраженные незначимые тенденции к снижению риска при комбинированном лечении: при наличии метастазов в печени – ОР 0,67 (95 % ДИ 0,45–1,02; p=0,060); при нормальном уровне ЛДГ – ОР 0,77 (95 % ДИ 0,47–1,24; p=0,278); при времени до мУМ <3 лет – ОР 0,74 (95 % ДИ 0,47–1,18; p=0,205). Отсутствие статистической значимости в данных подгруппах объясняется прежде всего ограниченной мощностью при дроблении когорты.

В сравнении локального лечения с системной терапией выявлены два статистически значимых результата, свидетельствующих об ассоциации изолированного локального воздействия с худшим прогнозом по сравнению с системной терапией. При времени до мУМ <3 лет: ОР 1,90 (95 % ДИ 1,19–3,02; p=0,007) – у пациентов с быстрым прогрессированием к мУМ изолированное локальное лечение ассоциировалось с почти двукратным увеличением риска смерти по сравнению с системной монотерапией. Короткий интервал отражает биологически агрессивный фенотип опухоли, при котором локальный контроль без системного компонента, по всей видимости, недостаточен. При интервале 3–5 лет ОР 0,72 (95 % ДИ 0,33–1,58; p=0,414), то есть направление обратное, хотя незначимое, что указывает, что пациенты с менее агрессивным течением являются более подходящими кандидатами для изолированного локального воздействия, нежели пациенты с агрессивным течением.

Тест на взаимодействие *лечение* × *подгруппа* не достиг статистической значимости ни для одной из исследованных переменных (все p_interaction ≥ 0,06; наименьшее – для уровня ЛДГ в сравнении локальной и системной терапии). Это не позволяет статистически подтвердить модификацию эффекта лечения, поэтому большая выраженность эффекта в отдельных подгруппах может лишь служить основанием для выдвижения гипотез и требует подтверждения в проспективных исследованиях.

Учитывая малый объем, ретроспективный дизайн, остаточный конфаундинг, также IPTW-взвешивание проводилось для основного анализа и не оптимизировалось внутри каждой подгруппы, полученные результаты требуют осторожной интерпретации и все значимые находки подлежат проверке в проспективных исследованиях.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

В ретроспективный анализ с 2019 по 2025 год включено 302 пациента с мУМ. Медиана ОВ от момента постановки диагноза мУМ составила 19,8 месяцев (95 % ДИ 18,4–23,4). Этот показатель существенно превышает исторические данные до появления ИКТИ: в исследовании по данным датского популяционного регистра медиана ОВ в эру применения химиотерапии составляла 7,8 мес., а 1-летняя ОВ – 25 % против 10 мес. и 41,9 % в эру ИКТИ [43]. В когортном исследовании НМИЦ им. Блохина, медиана ОВ в группе химиотерапии составила 5,6 мес. против 21,7 мес в группе ИКТИ [44].

Прирост ОВ, зафиксированный в общей когорте связан не только с широким внедрением ИКТИ – 156/302 пациентов (51,6 %) получили ИКТИ в первой линии терапии, но и с концентрацией пациентов в референсном центре. В последние годы улучшилась организация динамического наблюдения за пациентами высокого риска после лечения первичной опухоли офтальмологами. Раннее выявление отдаленных метастатических очагов приводит к смещению момента постановки диагноза мУМ (lead-time bias), хотя количественно оценить этот эффект в рамках настоящего ретроспективного исследования не представляется возможным.

IPTW-скорректированный анализ среди 273 пациентов, получивших первую линию терапии, продемонстрировал статистически значимое преимущество комбинированного подхода (локальное лечение + системная терапия) по сравнению с системной терапией по всем ключевым показателям: медиана ВБП составила 6,2 против 3,3 мес (ΔRMST τ=6 мес: +1,44 мес; $p<0,001$), медиана ОВ – 27,9 против 21,0 мес (ΔRMST τ=36 мес: +7,80 мес; $p<0,001$) соответственно.

Полученные результаты согласуются с результатами последних проспективных клинических исследований по изучению комбинации локальных методов с ИКТИ. В исследовании II фазы CHOPIN добавление ипилимумаба и ниволумаба к чрескожной перфузии печени привело к значимому улучшению 1-летней ВБП (54,7 % против 15,8 %), медианы ОВ (23,1 против 19,6 мес.) и ЧОО (76,3 % против 39,5 %) по сравнению с монотерапией ЧПП [68]. В исследовании

SCANDIUM 2 последовательное применение ИПП с последующей терапией ипилимумабом и ниволумабом обеспечило ЧОО 57 % и медиану ВБП 11,8 мес. [10, 67]. Таким образом, можно сделать вывод, что добавление методов локального контроля к системной терапии улучшает отдаленные результаты среди пациентов с мУМ.

Выбор ковариат для IPTW-коррекции и подгруппового анализа основывался на клинически обоснованных прогностических факторах, идентифицированных в предшествующих исследованиях и метаанализах [39]. Время до мУМ – основной прогностический фактор, отражающий биологические особенности опухоли. Уровень ЛДГ отражает опухолевую нагрузку. Количество очагов в печени и размер наибольшего очага также отражают опухолевую нагрузку и возможность использования различных методов локального лечения.

Подгрупповой анализ в нашем исследовании показал, что направление эффекта в пользу комбинированного подхода прослеживается во всех подгруппах, при этом статистически значимое снижение риска смерти при комбинированном лечении выявлено в трёх подгруппах: при отсутствии внепеченочных метастазов (ОР 0,57; 95 % ДИ 0,33–0,99; p=0,046), при числе очагов >20 (ОР 0,48; 95 % ДИ 0,26–0,89; p=0,019) и при интервале от лечения первичной опухоли до мУМ 3–5 лет (ОР 0,19; 95 % ДИ 0,06–0,64; p=0,007). Тест взаимодействия для всех переменных не достиг статистической значимости, что не позволяет статистически подтвердить модификацию эффекта лечения ни одной из исследованных характеристик, наблюдаемые различия требуют подтверждения в проспективных исследованиях.

При сравнении системной и локальной терапии различий по ОВ после IPTW-коррекции статистически не значимы (ΔRMST τ=36 мес: −0,16; p=1,000). При этом по ВБП локальное лечение значимо превосходило системную терапию (ΔRMST τ=12 мес. +1,39 мес.; p=0,026). Подобная диссоциация между ВБП и ОВ при локальных методах лечения была описана ранее и имеет биологическое объяснение: локальное воздействие на метастазы в печени позволяет достичь временного контроля над заболеванием, однако не предотвращает его системную диссеминацию, особенно среди пациентов с агрессивным типом опухоли. Вместе с

тем нельзя исключить, что отсутствие преимущества локального лечения по ОВ частично обусловлено неполным устранением скрытого конфаундинга методом IPTW: пациенты, направленные на локальную терапию, могли иметь сопутствующие неизмеримые прогностические характеристики (например, статус ECOG, не отражённый в анализируемых ковариатах), которые не были полностью скорректированы.

Важно отметить, что для пациентов с благоприятным прогнозом, временем до мУМ более 5 лет, хирургическое лечение при возможности выполнения R0 резекции остается наиболее предпочтительной опцией у тщательно отобранных пациентов. Из 273 пациентов в нашем исследовании хирургическое лечение проведено 19 пациентам, медиана ОВ составила 21,27 мес. (95 % ДИ 12,7-98,8), среди пациентов с временем до мУМ более 5 лет (n=7) медиана ОВ составила 38,4 мес. (95 % ДИ 30,1 - НД). Полученные данные сопоставимы с данными крупных систематических обзоров, в которых медиана ОВ составляла от 24 до 35 месяцев при достижении R0 резекции.

4.1. Ингибиторы контрольных точек иммунитета в сочетании со стереотаксической лучевой терапией у пациентов с метастатической увеальной меланомой

В проспективном когортном исследовании по оценке комбинированных подходов (ИКТИ + СТЛТ) при изолированном метастатическом поражении (n=24) первичная конечная точка – 6-месячная ВБП составила 66,7 % (95 % ДИ 46,7–82,0 %), что соответствует критерию принятия альтернативной гипотезы (увеличение 6-месячной ВБП с 30 % до 60 %). Медиана ВБП составила 8,2 мес (95 % ДИ 6,1–12,4), медиана ОВ – 40,4 мес (95 % ДИ 18,3–54,2).

Косвенным свидетельством терапевтического потенциала комбинации является высокая ЧОО по облученным очагам – 50,0 % (12/24) против общей ЧОО равной 41,7 % (10/24). С точки зрения биологических механизмов, СТЛТ способна индуцировать иммуногенную гибель опухолевых клеток, сопровождающуюся

высвобождением опухолево-ассоциированных антигенов, молекулярных паттернов, ассоциированных с повреждением (DAMP), и активацией внутриклеточного сигнального пути cGAS-STING. Данный каскад реакций потенцирует презентирование опухолеспецифических антигенов Т-лимфоцитам и повышает чувствительность как локально облученных, так и отдаленных метастатических очагов к ИКТИ [9]. Возможно предположить, что именно этот механизм взаимного потенцирования (синергизма) СТЛТ и ИКТИ лежит в основе наблюдаемых показателей ответа, однако данная гипотеза требует проверки в исследованиях с трансляционными конечными точками (биопсии до и после СТЛТ, фенотипирование периферических Т-клеток).

Профиль безопасности сочетания ИКТИ+СТЛТ в настоящем исследовании сопоставим с терапией ИКТИ, НЯ 3–4 степени зарегистрированы у 16,7 % пациентов (4/24), летальных исходов, связанных с токсичностью, не было. Важно обратить внимание на транзиторное повышение трансаминаз у 6 пациентов (25,0 %), которое в большинстве случаев, по-видимому, было обусловлено СТЛТ на очаги в печени и разрешилось самостоятельно без назначения иммуносупрессивной терапии, что потенциально может приводить к необоснованной отмене ИКТИ. Данное наблюдение диктует необходимость тщательного контроля и дифференциальной диагностики транзиторного повышения трансаминаз и аутоиммунного гепатита у пациентов, получающих ИКТИ с СТЛТ очагов в печени.

Полученные результаты сопоставимы с ретроспективными данными по добавлению СТЛТ к ИКТИ. В исследовании Grynberg S и соавт. (n=9) ЧОО составила 44 %, медиана ВБП 22 мес., медиана ОВ 26 мес. против 10 %, 3 мес. и 7,5 мес. в группе только ИКТИ [9]. В итальянском ретроспективном исследовании Rossi E. et al. (2023) при сочетании пембролизумаба с ЛТ на метастазы в печени (n=22) ЧОО составила 27,3 %, медиана ВБП – 4,8 мес., медиана ОВ – 21,2 мес. [65]. Более скромные результаты в работе Rossi E. et al. по сравнению с настоящим исследованием могут объясняться режимом иммунотерапии - монотерапия пембролизумабом (монотерапия пембролизумабом против различных режимов в

нашей когорте, включающих как анти-PD-1, так и комбинацию анти-PD-1+анти-CTLA-4 у 29 % пациентов), а также различиями в дозировании и технике СТЛТ.

4.2. Ингибиторы контрольных точек иммунитета в сочетании с изолированной перфузией печени мелфаланом у пациентов с метастатической увеальной меланомой

В проспективном когортном исследовании ИКТИ + ИПП при множественном метастатическом поражении печени (n=29) первичная конечная точка 6-месячная ВБП составила 62,1 % (95 % ДИ 42,1–76,9 %), медиана ВБП – 7,2 мес, медиана ОВ – 30,3 мес. ВБП по метастазам в печени (медиана 9,7 мес) превышала общую ВБП, косвенно подтверждая, что у части пациентов внепечёночное прогрессирование ограничивало общий контроль заболевания. ЧОО составила 41,4 % (95 % ДИ 25,5–59,3 %).

Полученные результаты сопоставимы с данными SCANDIUM 2 (ЧОО 57 %, медиана ВБП 11,8 мес для группы А) и с данными исследования CHOPIN для ЧПП + ипилимумаб/ниволумаб (ЧОО 76,3 %, медиана ВБП 12,8 мес, медиана ОВ 23,1 мес.) [67, 68]. Более высокая ЧОО в CHOPIN при сопоставимой ОВ может объясняться более высокой дозой мелфалана при ЧПП (3 мг/кг против 100 мг фиксированной дозы при ИПП) и двумя повторными процедурами перфузии, тогда как ИПП выполняется однократно.

НЯ 3–4 степени зарегистрированы у 41,4 % пациентов, что вероятно обусловлено кумулятивным эффектом гематологической токсичности мелфалана и иммуноопосредованной токсичности ИКТИ. Послеоперационная летальность составила 6,9 % (2/29): летальные исходы зарегистрированы на 33 и 38 сутки после ИПП и были обусловлены инфекционными осложнениями и полиорганной недостаточностью соответственно. В исследовании SCANDIUM (n=43) зарегистрирован 1 летальный исход (2,3 %) [60], в SCANDIUM2 летальных исходов, связанных с ИПП, не было [10]. Более высокая частота периоперационных осложнений в настоящей работе, отражает фазу освоения процедуры в

Костромском онкологическом диспансере. Данные международных исследований по оценке нежелательных явлений при выполнении ИПП указывают на чёткую зависимость исходов ИПП от объемов выполнения оперативных вмешательств в центре и кривой обучения хирургической и трансфузионной бригад. Данный результат подчёркивает, что безопасная реализация ИПП требует концентрации в специализированных центрах с отработанным протоколом периоперационного ведения.

4.3. Ограничения исследования

Ограничения настоящего исследования включают: ретроспективный дизайн основного анализа и наблюдательный дизайн проспективных когорт без контрольной группы; значительную долю пропущенных данных по ЛДГ (54,6 %), восполненную методом множественной импутации; исходный дисбаланс характеристик между группами, скорректированный с помощью IPTW, не исключающий скрытый конфаундинг. Несмотря на эти ограничения, настоящее исследование представляет российский опыт лечения мУМ на большой популяции пациентов и первые проспективные данные по применению комбинированных подходов (ИПП или СТЛТ) в сочетании с ИКТИ в качестве первой линии терапии.

Таким образом, результаты настоящего исследования подтверждают перспективность комбинированных подходов (ИКТИ + СТЛТ и ИКТИ + ИПП) у тщательно отобранных пациентов с метастатической увеальной меланомой. Полученные данные обосновывают необходимость дальнейших проспективных рандомизированных исследований и разработки алгоритмов персонализированного выбора терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Медиана ОВ от момента постановки диагноза мУМ в общей когорте 302 пациентов составила 19,8 мес (95 % ДИ 18,4–23,4), при этом 29 пациентов (9,6 %) не получили лечение/получили паллиативную терапию вследствие быстрого прогрессирования и распространенности метастатического процесса. Медиана времени от постановки мУМ до смерти среди этих пациентов составила 2,1 мес, что принципиально отличает их от пациентов, получивших лечение.

Анализ первой линии терапии (n=273) с поправкой на исходные характеристики (IPTW) продемонстрировал устойчивое преимущество комбинированного подхода над системной терапией и локальным лечением по ВБП и ОВ. Локальное лечение статистически значимо превосходило системную терапию только по ВБП.

В проспективных когортах комбинированного лечения достигнуты высокие показатели 6-месячной ВБП (66,7 % для ИКТИ+СТЛТ; 62,1 % для ИКТИ+ИПП) при умеренной токсичности, что соответствует критериям принятия альтернативной гипотезы в обоих исследованиях и создает основу для проведения в дальнейшем рандомизированного исследования.

Прогностическими факторами, определяющими выбор тактики, являются: время от лечения первичной опухоли до появления метастазов, объем метастатического поражения печени, наличие внепеченочных метастазов и уровень ЛДГ. Подгрупповой анализ показал, что польза комбинированного подхода прослеживается во всех подгруппах, при этом статистически значимое снижение риска смерти при комбинированном лечении выявлено в трёх подгруппах: при отсутствии внепеченочных метастазов, при числе очагов >20 и при интервале от лечения первичной опухоли до мУМ 3–5 лет.

ВЫВОДЫ

1. Среди 302 пациентов с мУМ медиана ОВ от момента постановки диагноза составила 19,8 мес (95 % ДИ 18,4–23,4). Лечение по поводу мУМ получили 273 пациента (90,4 %). IPTW-скорректированный анализ первой линии терапии показал, что комбинированный подход (локальное + системное лечение, n=78) статистически значимо превосходит системную терапию (n=123) по всем показателям выживаемости: медиана ВБП 6,2 vs 3,3 мес (ΔRMST τ=6 мес +1,44 мес; p<0,001); медиана ОВ 27,9 vs 21,0 мес (ΔRMST τ=36 мес +7,80 мес; p<0,001). Различия по ОВ между локальной и системной терапией статистически незначимы (p=1,000).

2. В проспективном исследовании ингибиторов контрольных точек иммунитета с СТЛТ (ИКТИ+СТЛТ, n=24): первичная конечная точка – 6-месячная ВБП составила 66,7 % (95 % ДИ 46,7–82,0 %); медиана ВБП – 8,2 мес (95 % ДИ 6,1–12,4); медиана ОВ – 40,4 мес (95 % ДИ 18,3–54,2); ЧОО – 41,7 %; ЧОО по облученным очагам – 50,0 %. НЯ 3–4 степени зарегистрированы у 16,7 % пациентов; летальных исходов, связанных с токсичностью, не было.

3. В проспективном исследовании ингибиторов контрольных точек с изолированной перфузией печени (ИКТИ+ИПП, n=29) первичная конечная точка – 6-месячная ВБП составила 62,1 % (95 % ДИ 42,1–76,9 %); медиана ВБП – 7,2 мес (95 % ДИ 4,5–9,9); медиана ВБП по печени – 9,7 мес (95 % ДИ 6,2–12,4); медиана ОВ – 30,3 мес (95 % ДИ 17,3–НД); ЧОО – 41,4 %. НЯ 3–4 степени зарегистрированы у 41,4 % пациентов; послеоперационная летальность составила 6,9 % (2/29).

4. Важнейшими прогностическими факторами, определяющими выбор тактики, являются: время от лечения первичной опухоли до появления метастазов, объем метастатического поражения печени, наличие внепеченочных метастазов и уровень ЛДГ. Подгрупповой анализ прогностических факторов показал, что во всех подгруппах точечная оценка ОР для комбинированного подхода не превышала 1,32, направление эффекта оставалось в пользу комбинированного лечения при сравнении с системной терапией.

5. Критерии назначения ИКТИ + СТЛТ: олигометастатическое поражение (не более 3 очагов в одном органе), размер очагов ≤ 3 см, техническая возможность проведения стереотаксической лучевой терапии, время от лечения первичной опухоли до метастазирования < 5 лет и/или нерезектабельность очагов, ECOG 0–1.

6. Критерии назначения ИКТИ + ИПП: множественное поражение печени <50 % паренхимы и возможность выполнения ИПП, отсутствие или единичные нетаргетные внепеченочные метастазы, ECOG 0–1 и отсутствие противопоказаний к оперативному вмешательству.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациентам, у которых время до появления метастазов более 5 лет в качестве первой линии рекомендовано рассмотреть возможность выполнения хирургического вмешательства при возможности резекции в объеме R0.

2. Пациентам, у которых время до мУМ менее 5 лет рекомендовано проведение комбинированного лечения, включающего локальные методы и системную терапию.

3. При невозможности выполнения хирургического лечения и при наличии ≤3 метастатических очагов размером ≤3 см в любом органе рекомендуется рассматривать СТЛТ в сочетании с ИКТИ как метод первой линии при условии ECOG 0–1 и отсутствия противопоказаний

4. При множественном поражении печени (>5 очагов и <50 % паренхимы), при отсутствии или наличии единичных нетаргетных метастатических очагов в других органах, при возможности выполнения ИПП по решению хирургической бригады и ECOG 0–1 рекомендуется рассматривать ИПП мелфаланом в сочетании с ИКТИ. Процедура должна выполняться опытной бригадой хирургов и перфузиологов.

5. Определение уровня ЛДГ и оценка времени от лечения первичной опухоли до метастазирования являются обязательными параметрами стратификации риска и выбора первой линии терапии при первичном обследовании пациента с мУМ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АСТ – аспартатаминотрансфераза

АЧТВ – активированное частичное тромбопластиновое время

ВБП – выживаемость без прогрессирования

ВГН – верхняя граница нормы

ДИ – доверительный интервал

ДЛТ – дистанционная лучевая терапия

ИКТИ – ингибиторы контрольных точек иммунитета

ИПП – изолированная перфузия печени

ИТ – иммунотерапия

КМ – метод Каплана–Мейера

КТ – компьютерная томография

ЛДГ – лактатдегидрогеназа

МРТ – магнитно-резонансная томография

мУМ – метастатическая увеальная меланома

НД – не достигнуто

НЯ – нежелательные явления

ОВ – общая выживаемость

ОР – отношение рисков

ОШ – отношение шансов

ПМЗО – первично-множественное злокачественное новообразование

ПО – полный ответ

ПЭТ-КТ – позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с КТ

РОД – разовая очаговая доза

РЧА – радиочастотная абляция

СБ – стабилизация болезни

СО – стандартное отклонение

СОД – суммарная очаговая доза

СТЛТ – стереотаксическая лучевая терапия

ТАХЭ – трансартериальная химиоэмболизация

ТТТ – транспупиллярная термотерапия

УМ – увеальная меланома

ЧКЗ – частота контроля заболевания

ЧО – частичный ответ

ЧОО – частота объективного ответа

ЧПП – чрескожная перфузия печени

анти-CTLA-4 – антитела к цитотоксическому Т-лимфоцитарному белку 4

анти-PD-1 – антитела к рецептору запрограммированной клеточной гибели 1

BED – биологически эффективная доза

COMS – Collaborative ocular Melanoma study

CVD – режим химиотерапии цисплатин + винбластин + дакарбазин

ECOG – шкала оценки общего состояния Eastern Cooperative Oncology Group

ESS – эффективный размер выборки

HLA – human leukocyte antigen (антигены лейкоцитов человека)

IPTW – взвешивание по обратной вероятности

MICE – метод множественной импутации

NCI CTCAE – Общие критерии терминологии нежелательных явлений (версия 5.0)

RECIST – Response Evaluation Criteria In Solid Tumors

RMST – ограниченное среднее время выживаемости

SMD – стандартизованная разность средних

TMB – мутационная нагрузка опухоли

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Incidence of uveal melanoma in Europe / G. Virgili, G. Gatta, L. Ciccolallo [et all.] // Ophthalmology. – 2007. – Vol. 114. – № 12. – P. 2309-2315.e2.

2. Злокачественные новообразования в России в 2024 году (заболеваемость) / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, А. О. Шахзадова, Н. Ю. Золотарев / ред. – Москва : МНИОИ им. П.А. Герцена − филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – 2025. – 178 с. URL: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2025/10/zis_2024_elektronnaya-versiya_itog.pdf (дата обращения: 02.04.2026).

3. Uveal melanoma: Towards a molecular understanding / K. N. Smit, M. J. Jager, A. De Klein, E. Kiliç // Progress in Retinal and Eye Research. – 2020. – Vol. 75. – P. 100800.

4. GNAQ and GNA11 genes: a comprehensive review on oncogenesis, prognosis and therapeutic opportunities in uveal melanoma / P. Silva-Rodríguez, D. Fernández-Díaz, M. Bande [et all.] // Cancers (Basel). – 2022. – Vol. 14. – № 13. – P. 3066.

5. Nivolumab plus ipilimumab for treatment-naive metastatic uveal melanoma: an open-label, multicenter, phase II trial (GEM-1402) / J. M. Piulats, F. López-Ríos, Á. Gutiérrez [et all.] // Journal of Clinical Oncology. – 2021. – Vol. 39. – № 9. – P. 937–945.

6. Pembrolizumab in metastatic uveal melanoma: activity and safety results in a phase II trial / E. Rossi, C. Cimminiello [et all.] // Cancer Immunology, Immunotherapy. – 2020. – Vol. 69. – № 10. – P. 2007–2015.

7. Comparative effectiveness of pembrolizumab versus combination ipilimumab plus nivolumab in metastatic uveal melanoma: a propensity-score-weighted analysis / J. M. Piulats, C. Watkins, M. Costa-García [et all.] // Journal of Clinical Oncology. – 2024.

8. Long-term overall survival after isolated liver perfusion with melphalan in patients with isolated liver metastases of uveal melanoma (SCANDIUM trial) / R. O. Bagge, A. Nelson, A. Shafazand [et all.] // Journal of Clinical Oncology. – 2024.

9. Radiotherapy may augment response to immunotherapy in patients with metastatic uveal melanoma / S. L. Grynberg, R. Stoff, N. Asher [et all.] // Journal for ImmunoTherapy of Cancer. – 2022. – Vol. 10. – № 1. – P. e003815.

10. A phase Ib randomized multicenter trial of isolated hepatic perfusion in combination with ipilimumab and nivolumab for uveal melanoma metastases (SCANDIUM II trial) / R. Olofsson Bagge, A. Nelson, A. Shafazand [et all.] // ESMO Open. – 2024. – Vol. 9. – № 7. – P. 103623.

11. The biology of uveal melanoma / A. Amaro, R. Gangemi, F. Piaggio [et all.] // Cancer and Metastasis Reviews. – 2017. – Vol. 36. – № 1. – P. 109–140.

12. Oncogenic signaling in uveal melanoma / J. J. Park, R. J. Diefenbach, A. M. Joshua [et all.] // Pigment Cell & Melanoma Research. – 2018. – Vol. 31. – № 6. – P. 661–672.

13. Uveal melanoma / M. J. Jager, C. L. Shields, C. M. Cebulla [et all.] // Nature Reviews Disease Primers. – 2020. – Vol. 6. – № 1. – P. 24.

14. Harbour, J. W., D. L. Chao A Molecular Revolution In Uveal Melanoma: Implications For Patient Care And Targeted Therapy / J. W. Harbour, D. L. Chao // Ophthalmology. – 2014. – Vol. 121. – № 6. – P. 1281–1288.

15. Interdependence of Molecular Lesions That Drive Uveal Melanoma Metastasis / F. Reggiani, M. Ambrosio, M. Croce [et all.] // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – Vol. 24. – № 21. – P. 15602.

16. Identification of diagnostic and prognostic genetic alterations in uveal melanoma using RNA sequencing / R. J. Nell, M. Versluis, D. Cats [et all.] // Scientific Reports. – 2025. – Vol. 15. – № 1. – P. 8167.

17. Multi-omics comparison of malignant and normal uveal melanocytes reveals molecular features of uveal melanoma / D. Gentien, E. Saberi-Ansari, N. Servant [et all.] // Cell Reports. – 2023. – Vol. 42. – № 9. – P. 113132.

18. Multi-Platform Omics Analysis for Identification of Molecular Characteristics and Therapeutic Targets of Uveal Melanoma / Y. J. Kim, S. J. Park, K. J. Maeng [et all.] // Scientific Reports. – 2019. – Vol. 9. – № 1. – P. 19235.

19. Genetic and Epigenetic Features of Uveal Melanoma–An Overview and Clinical Implications / D. Pašalić, T. Nikuševa-Martić, A. Sekovanić, S. Kaštelan // International Journal of Molecular Sciences. – 2023. – Vol. 24. – № 16. – P. 12807.

20. Immune Profiling of Uveal Melanoma Liver Metastases and Response to Checkpoint Inhibitors / Y. F. Shao, Y. Baca, A. Hinton [et all.] // Journal of Immunotherapy. – 2025. – Vol. 48. – № 5. – P. 189–195.

21. State-of-the-art in Metastatic Uveal Melanoma Treatment: A 2025 Update: How to treat Metastatic Uveal Melanoma in 2025 / D. C. Ziogas, D. Foteinou, C. Theocharopoulos [et all.] // Current Oncology Reports. – 2025. – Vol. 27. – № 7. – P. 803–821.

22. The COMS randomized trial of iodine 125 brachytherapy for choroidal melanoma: IV. Local treatment failure and enucleation in the first 5 years after brachytherapy. COMS report no. 19 / L. M. Jampol, C. S. Moy, T. G. Murray [et all.] // Ophthalmology. – 2002. – Vol. 109. – № 12. – P. 2197–2206.

23. Development of metastatic disease after enrollment in the COMS trials for treatment of choroidal melanoma: Collaborative Ocular Melanoma Study Group Report No. 26 / M. Diener-West, S. M. Reynolds, D. J. Agugliaro [et all.] // Archives of Ophthalmology. – 2005. – Vol. 123. – № 12. – P. 1639–1643.

24. Comparison of stereotactic radiotherapy and protons for uveal melanoma patients / E. Fleury, J.-P. Pignol, E. Kiliç [et all.] // Physics and Imaging in Radiation Oncology. – 2024. – Vol. 31. – P. 100605.

25. Etude randomisée de chimiothérapie adjuvante par le Déticène dans le mélanome choroïdien / L. Desjardins, T. Dorval, C. Levy [et all.] // Ophtalmologie (Paris). – 1998. – Vol. 12. – № 3. – P. 168–173.

26. Adjuvant interferon therapy for patients with uveal melanoma at high risk of metastasis / A. M. Lane, K. M. Egan, D. Harmon [et all.] // Ophthalmology. – 2009. – Vol. 116. – № 11. – P. 2206–2212.

27. A randomized study of methanol-extraction residue of bacille Calmette-Guerin as postsurgical adjuvant therapy of uveal melanoma / I. W. McLean, D. Berd, M. J. Mastrangelo [et all.] // American Journal of Ophthalmology. – 1990. – Vol. 110. – № 5. – P. 522–526.

28. Phase II multi-center study of adjuvant nivolumab in combination with ipilimumab in patients with high-risk uveal melanoma (HCRN MEL17-309). / S. Rapisuwon, R. D. Carvajal, G. Ansstas [et all.] // Journal of Clinical Oncology. – 2024. – Vol. 42. – № 16_suppl. – P. 9509–9509.

29. Adjuvant Sunitinib in High-Risk Patients with Uveal Melanoma: Comparison with Institutional Controls / M. E. Valsecchi, M. Orloff, R. Sato [et all.] // Ophthalmology. – 2018. – Vol. 125. – № 2. – P. 210–217.

30. Randomized phase II study of adjuvant sunitinib or valproic acid in high-risk patients with uveal melanoma: The final analysis of cohort 1. / R. S. Seedor, M. M. Orloff, E. Sharpe-Mills [et all.] // Journal of Clinical Oncology. – 2022. – Vol. 40. – № 16_suppl. – P. 9586–9586.

31. Adjuvant crizotinib in high-risk uveal melanoma following definitive therapy / S. Khan, J. Lutzky, A. N. Shoushtari [et all.] // Frontiers in Oncology. – 2022. – Vol. 12. – P. 976837.

32. A phase 2 safety and efficacy study of neoadjuvant/adjuvant darovasertib for localized ocular melanoma. / A. M. Joshua, R. O’day, W. Glasson [et all.] // Journal of Clinical Oncology. – 2024. – Vol. 42. – № 16_suppl. – P. 9510–9510.

33. IDEAYA Biosciences (Neo)Adjuvant IDE196 (Darovasertib) in Patients With Localized Ocular Melanoma (OptimUM-09) / IDEAYA Biosciences: IDEAYA Biosciences, 2023. – URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT05907954 (дата обращения: 05.04.2026).

34. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Adjuvant Tebentafusp (IMCgp100) Versus Observation in HLA-A*02:01 Positive Patients Following Definitive Treatment of High-risk Uveal Melanoma: an EORTC Randomized Phase III Study (ATOM Trial) / European Organisation for Research and Treatment of

Cancer: EORTC, 2024. – URL: https://clinicaltrials.gov/study/NCT06246149 (дата обращения: 05.04.2026). – Текст : электронный.

35. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Assessment of metastatic disease status at death in 435 patients with large choroidal melanoma in the Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS): COMS report no. 15 // Archives of Ophthalmology. – 2001. – Vol. 119. – № 5. – P. 670-676.

36. Receptors for the liver synthesized growth factors IGF-1 and HGF/SF in uveal melanoma: intercorrelation and prognostic implications / M. A. Economou, C. All-Ericsson, V. Bykov [et all.] // Acta Ophthalmologica. – 2008. – Vol. 86 Thesis 4. – P. 20–25.

37. Li, H., H. Alizadeh Differential expression of chemokine receptors on uveal melanoma cells and their metastases / H. Li, H. Alizadeh, J. Y. Niederkorn // Investigative Ophthalmology & Visual Science. – 2008. – Vol. 49. – № 2. – P. 636–643.

38. Rantala, E. S. Overall survival after treatment for metastatic uveal melanoma: a systematic review and meta-analysis / E. S. Rantala, M. Hernberg, T. T. Kivelä // Melanoma Research. – 2019. – Vol. 29. – № 6. – P. 561–568.

39. Назарова, В. В. Лечение и прогноз метастатической увеальной меланомы : специальность 3.1.6 «Онкология, лучевая терапия» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Назарова Валерия Витальевна ; ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации. – Москва, 2019. – 136 с. – Текст : непосредственный.

40. Comparison of the ex vivo chemosensitivity of uveal and cutaneous melanoma / M. H. Neale, N. E. Myatt, G. G. Khoury [et all.] // Melanoma Research. – 2001. – Vol. 11. – №. 6. – P. 601–609.

41. Treosulfan and gemcitabine in metastatic uveal melanoma patients: results of a multicenter feasibility study / C. Pföhler, I. A. Cree, S. Ugurel [et all.] // Anticancer Drugs. – 2003. – Vol. 14. – № 5. – P. 337–340.

42. A randomized phase II trial of gemcitabine plus treosulfan versus treosulfan alone in patients with metastatic uveal melanoma / A. Schmittel, M. Schmidt-Hieber, P.

Martus [et all.] // Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology. – 2006. – Vol. 17. – № 12. – P. 1826–1829.

43. Real-world impact of immune checkpoint inhibitors in metastatic uveal melanoma / K. F. Bol, E. Ellebaek, L. Hoejberg [et all.] // Cancers (Basel). – 2019. – Vol. 11. – № 10. – P. 1489.

44. Real-world impact of immunotherapy in metastatic uveal melanoma: A retrospective single-center study. / Z. R. Magomedova, V. V. Nazarova, K. V. Orlova [et all.] // Journal of Clinical Oncology. – 2025. – Vol. 43. – № 16_suppl.

45. Nivolumab and Ipilimumab in Metastatic Uveal Melanoma: Results From a Single-Arm Phase II Study / M. S. Pelster, S. K. Gruschkus, R. Bassett [et all.] // Journal of Clinical Oncology. – 2021. – Vol. 39. – № 6. – P. 599–607.

46. 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. M. Piulats, E. Espinosa, L. De La Cruz Merino [et all.] // Journal of Clinical Oncology. – 2021. – Vol. 39. – № 6. – P. 586–598.

47. Khan, S. Dual Immunological Checkpoint Blockade for Uveal Melanoma / S. Khan, R. D. Carvajal // Journal of Clinical Oncology. – 2021. – Vol. 39. – № 6. – P. 554–556.

48. Immune checkpoint inhibitors for metastatic uveal melanoma: a meta-analysis / K. Yamada, M. Takeuchi, T. Fukumoto [et all.] // Scientific Reports. – 2024. – Vol. 14. – № 1. – P. 7887.

49. The PEMDAC phase 2 study of pembrolizumab and entinostat in patients with metastatic uveal melanoma / L. Ny, H. Jespersen, J. Karlsson [et all.] // Nature Communications. – 2021. – Vol. 12. – № 1. – P. 5155.

50. Three-Year Overall Survival with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma / J. C. Hassel, S. Piperno-Neumann, P. Rutkowski [et all.] // New England Journal of Medicine. – 2023. – Vol. 389. – № 24. – P. 2256–2266.

51. Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma / P. Nathan, J. C. Hassel, P. Rutkowski [et all.] // New England Journal of Medicine. – 2021. – Vol. 385. – № 13. – P. 1196–1206.

52. Is tebentafusp superior to combined immune checkpoint blockade and other systemic treatments in metastatic uveal melanoma? A comparative efficacy analysis with population adjustment / A. Petzold, T. Steeb, A. Wessely [et all.] // Cancer Treatment Reviews. – 2023. – Vol. 115. – P. 102543.

53. Targeted therapy of uveal melanoma: recent failures and new perspectives / M. Croce, S. Ferrini, U. Pfeffer, R. Gangemi // Cancers (Basel). – 2019. – Vol. 11. – № 6. – P. 846.

54. Activity of the oral MEK inhibitor trametinib in patients with advanced melanoma / G. S. Falchook, K. D. Lewis, J. R. Infante [et all.] // Lancet Oncology. – 2012. – Vol. 13. – № 8. – P. 782–789.

55. Selumetinib in combination with dacarbazine in patients with metastatic uveal melanoma: a phase III, multicenter, randomized trial (SUMIT) / R. D. Carvajal, S. Piperno-Neumann, E. Kapiteijn [et all.] // Journal of Clinical Oncology. – 2018. – Vol. 36. – № 12. – P. 1232–1239.

56. Darovasertib, a novel treatment for metastatic uveal melanoma / L. Cao, S. Chen, R. Sun [et all.] // Frontiers in Pharmacology. – 2023. – Vol. 14. – P. 1232787.

57. First Reported Overall Survival Results from a Phase 1/2 Study of Darovasertib Plus Crizotinib as First-line Treatment for Metastatic Uveal Melanoma (OptimUM-01) / M. McKean, B. Chmielowski, M. O. Butler [et all.]: Society for Melanoma Research, 2025. – URL: https://filecache.investorroom.com/mr5ir_ideayabio/555/McKean_et_al-OptimUM-01-SMR_2025_Poster_Slides_vF.pdf. (дата обращения: 30.05.2026). - Текст : электронный.

58. Hepatic resection for metastatic melanoma: a systematic review / A. M. Hameed, E.-E. I. Ng, E. Johnston [et all.] // Melanoma Research. – 2014. – Vol. 24. – № 1. – P. 1–10.

59. Sato, T. Locoregional Management of Hepatic Metastasis From Primary Uveal Melanoma / T. Sato // Seminars in Oncology. – 2010. – Vol. 37. – № 2. – P. 127–138.

60. Isolated hepatic perfusion with melphalan for patients with isolated uveal melanoma liver metastases: a multicenter, randomized, open-label, phase III trial (the SCANDIUM Trial) / R. Olofsson Bagge, A. Nelson, A. Shafazand [et all.] // Journal of Clinical Oncology. – 2023. – Vol. 41. – № 16. – P. 3042–3050.

61. Трансартериальная химиоэмболизация и изолированная химиоперфузия печени в лечении больных увеальной меланомой при метастатическом поражении печени (систематический обзор) / А. Д. Каприн, С. А. Иванов, Л. О. Петров [и др.] // Медицинские технологии. Оценка и выбор. – 2022. – Т. 44. – №. 2. – С. 72–79.

62. Selective internal radiation therapy for hepatic metastases of uveal melanoma: a systematic review / H. Alexander, D. Wen, M. Chu [et all.] // The British Journal of Radiology. – 2022. – Vol. 95. – №. 1129. – P. 20210200.

63. Comparisons between radiofrequency ablation and stereotactic body radiotherapy for liver malignancies: Meta-analyses and a systematic review / J. Lee, I.-S. Shin, W. S. Yoon [et all.] // Radiotherapy and Oncology: Journal of the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology. – 2020. – Vol. 145. – P. 63–70.

64. Efficacy and Safety of the Melphalan/Hepatic Delivery System in Patients with Unresectable Metastatic Uveal Melanoma: Results from an Open-Label, Single-Arm, Multicenter Phase 3 Study / J. S. Zager, M. Orloff, P. F. Ferrucci [et all.] // Annals of Surgical Oncology. – 2024. – Vol. 31. – № 8. – P. 5340–5351.

65. Hepatic Radiotherapy in Addition to Anti-PD-1 for the Treatment of Metastatic Uveal Melanoma Patients / E. Rossi, F. Cellini, M. M. Pagliara [et all.] // Cancers (Basel). – 2023. – Vol. 15. – № 2. – P. 493.

66. Combined stereotactic radiation therapy and immunotherapy for metastatic uveal melanoma / V. V. Nazarova, K. V. Orlova, Z. R. Magomedova [et all.] // Frontiers in Oncology. – 2025. – Vol. 15. – P. 1567504.

67. Overall survival after isolated hepatic perfusion in combination with ipilimumab and nivolumab in patients with uveal melanoma metastases (the SCANDIUM II trial). / A. Nelson, A. Shafazand, C. Cahlin [et all.] // Journal of Clinical Oncology. – 2024. – Vol. 42. – № 16_suppl. – P. 9533–9533.

68. Percutaneous hepatic perfusion combined with ipilimumab and nivolumab for metastatic uveal melanoma (CHOPIN): a single-centre, open-label, randomised, phase 2 trial / L. van den Hoek, M. Burgmans, T. Tong [et all.] // The Lancet. Oncology. – 2026. – Vol. 27. – № 3. – P. 372–382.

69. Concurrent local therapy extends clinical benefit of tebentafusp in metastatic uveal melanoma patients / T. L. Lim, K. Montazeri, E. Wehrenberg-Klee [et all.] // The Oncologist. – 2025. – Vol. 30. – № 10. – P. oyaf323.

70. Upper abdominal normal organ contouring guidelines and atlas: A Radiation Therapy Oncology Group consensus / S. K. Jabbour, S. A. Hashem, W. Bosch [et all.] // Practical Radiation Oncology. – 2014. – Vol. 4. – №. 2. – P. 82–89.

71. Consideration of Dose Limits for Organs at Risk of Thoracic Radiotherapy: Atlas for Lung, Proximal Bronchial Tree, Esophagus, Spinal Cord, Ribs, and Brachial Plexus / F.-M. (Spring) Kong, T. Ritter, D. J. Quint [et all.] // International Journal of Radiation Oncology*Biology*Physics. – 2011. – Vol. 81. – №. 5. – P. 1442–1457.

72. Organ at risk delineation for radiation therapy clinical trials: Global Harmonization Group consensus guidelines / R. Mir, S. M. Kelly, Y. Xiao [et all.] // Radiotherapy and Oncology. – 2020. – Vol. 150. – P. 30–39.

73. ICRU report 91 on prescribing, recording, and reporting of stereotactic treatments with small photon beams: Statement from the DEGRO/DGMP working group stereotactic radiotherapy and radiosurgery / L. Wilke, N. Andratschke, O. Blanck [et all.] // Strahlentherapie und Onkologie. – 2019. – Vol. 195. – № 3. – P. 193–198.

74. Stereotactic body radiation therapy: The report of AAPM Task Group 101 / S. H. Benedict, K. M. Yenice, D. Followill [et all.] // Medical Physics. – 2010. – Vol. 37. – № 8. – P. 4078–4101.

75. Dose–Volume Constraints fOr oRganS At risk In Radiotherapy (CORSAIR): An “All-in-One” Multicenter–Multidisciplinary Practical Summary / S. Bisello, S. Cilla, A. Benini [et all.] // Current Oncology. – 2022. – Vol. 29. – № 10. – P. 7021–7050.

76. High Dose per Fraction, Hypofractionated Treatment Effects in the Clinic (HyTEC): An Overview / J. Grimm, L. B. Marks, A. Jackson [et all.] // International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics. – 2021. – Vol. 110. – № 1. – P. 1–10.

77. Differential Radiosensitivity of Uveal Melanoma Cell Lines After X-rays or Carbon Ions Radiation / A. Calipel, A. Lux, S. Guérin [et all.] // Investigative Ophthalmology & Visual Science. – 2015. – Vol. 56. – № 5. – P. 3085–3094.

78. Унгурян, В. М. Стратегия локального лечения пациентов с увеальной меланомой при метастатическом поражении печени : специальность 3.1.6 «Онкология, лучевая терапия» : диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Унгурян Владимир Михайлович ; Медицинский радиологический научный центр имени А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. – Москва, 2025. – 296 с. – Текст : непосредственный.