

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

На правах рукописи

НАЗАРОВА ВАЛЕРИЯ ВИТАЛЬЕВНА

**ЛЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ УВЕАЛЬНОЙ
МЕЛАНОМЫ**

14.01.12 – онкология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научные руководители:
доктор медицинских наук, профессор
Демидов Лев Вадимович

МОСКВА — 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ	2
ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	10
Эпидемиология	10
Этиология	13
Лечение первичной опухоли	13
Биология опухоли. Факторы прогноза	18
Адьювантная терапия увеальной меланомы	23
Метастазирование увеальной меланомы	23
Варианты терапии метастатической увеальной меланомы и будущие перспективы	25
Локальные методы лечения	25
Химиотерапия метастатической увеальной меланомы	30
Таргетная терапия	34
Иммунотерапия	38
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	41
2.1. Общая характеристика больных	42
2.2. Виды лечения. Режимы терапии	47
2.3. Методика обследования	50
2.4. Молекулярно-генетическое исследование	51
2.5. Статистический анализ	52
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	54
3.1. Химиотерапевтическое лечение метастатической увеальной меланомы (первая линия терапии)	54
3.1.1. Дакарбазин-содержащие режимы химиотерапии	54
3.1.2 Паклитаксел-содержащие режимы химиотерапии	61
3.1.3 Режимы химиотерапии, содержащие нитрозопроизводные мочевины (араноза и фотемустин)	66
3.1.4 Химиотерапия гемцитабином и треоосульфаном	71

3.2. Локорегиональное лечение метастатической увеальной меланомы (первая линия терапии).....	74
3.2.2 Радикальное хирургическое лечение	77
3.3. Иммунотерапия ингибиторами контрольных точек иммунитета	80
3.4. Молекулярно-генетическое исследование образцов увеальной меланомы.....	88
3.5. Прогностические факторы	95
Характеристика первичной опухоли.....	97
Распространенность метастатического процесса	99
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ.....	102
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	112
ВЫВОДЫ	114
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	116
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	118
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	119

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы и степень ее разработанности

Уvealная меланома (УМ) — опухоль нейроэктодермального происхождения, развивающаяся из меланоцитов увеального тракта (хориоидеи, цилиарного тела, радужки). Это редкий подтип меланомы (3,7–5% всех типов меланомы) возникает в результате злокачественной трансформации меланоцитов сосудистой оболочки глазного яблока. Заболеваемость УМ в мире по данным различных авторов колеблется от 2,3 до 7 человек на 1 млн населения [89]. В России заболеваемость УМ по обращению в различных регионах колеблется от 6,23 до 8 случаев на 1 млн взрослого населения [36]. У 50% пациентов в разные сроки независимо от метода лечения первичной опухоли развивается метастатическая болезнь. К факторам неблагоприятного прогноза при УМ относят: возраст больных, размер первичной опухоли, клеточный состав (эпителиоидный или смешанный гистологический тип клеток), экстраокулярный рост, хромосомные изменения (моносомия хромосомы 3 и/или амплификация хромосомы 8) [83, 127].

УМ метастазирует гематогенным путем, чаще всего в печень (90%), легкие (25%), кости (15%), кожу (10%) [36, 1]. Медиана продолжительности жизни при метастазах в печень у пациентов с УМ равна 9 мес, а в группе пациентов с внепеченочными проявлениями составляет 19–28 мес [4].

В отличие от меланомы кожи результаты лечения таких пациентов остаются крайне неудовлетворительными. До сих пор ни один из существующих вариантов лечения не продемонстрировал увеличение общей выживаемости.

Впервые представленные стандарты лечения метастатической УМ в рекомендациях Национальной всеобщей онкологической сети (National Comprehensive Cancer Network — NCCN) от марта 2018 г. основываются на результатах малочисленных клинических исследований с небольшим количеством пациентов с метастатической УМ. Авторы рекомендуют проведение системной терапии иммуноонкологическими (анти-CTLA4, анти-PD1) и

цитостатическими препаратами (дакарбазин, паклитаксел в монорежиме и комбинация паклитаксела с карбоплатином), а также использование локальных методов лечения метастазов в печень [145].

При этом из локальных методов лечения наиболее эффективным считается хирургическое лечение. Медиана выживаемости в группе радикально прооперированных больных (R0) составляет 27 мес. Пока это наибольшее значение среди всех методов лечения метастатической УМ [145, 67]. Однако, зачастую хирургическое лечение невозможно, это связано с особенностью метастазирования (множественные метастатические очаги в печени) и запущенностью процесса.

На сегодняшний день самой главной задачей для офтальмологов и онкологов является профилактика метастатической болезни и раннее выявление метастазов в печени. Стратификация риска по клиническим критериям и цитогенетическим исследованиям экспрессии прогностических генов может быть использована для определения пациентов высокого риска развития метастазов и составления индивидуального плана обследования.

УМ отличается от меланомы кожи не только по клиническому течению, но и по молекулярно-генетическим свойствам. Основные молекулярные нарушения, характерные для меланомы кожи (мутации *BRAF*, *NRAS*), не участвуют в запуске патологических процессов в УМ. В 60% случаев УМ отмечают экспрессию тирозинкиназного рецептора КИТ, чаще всего из-за амплификации гена, тогда как мутации гена *KIT* в УМ редки (9%) [156]. Специфичными для УМ являются активирующие мутации генов *GNAQ* и *GNA11* (83%), кодирующих альфа-субъединицы G-белков G_{α_q} и $G_{\alpha_{11}}$, которые с помощью вторичных мессенджеров запускают RAF-МЕК-ERK. Активирующие соматические мутации *GNAQ* или *GNA11* являются ранним событием и не связаны с наследственными и семейными случаями УМ [67]. В результате повышается пролиферация, выживаемость и метастатический потенциал клеток УМ [67, 88, 145, 156]. На данный момент МЕК1/2 — наиболее изученная мишень для таргетной терапии метастатической УМ. Однако несмотря на многочисленные клинические исследования с

блокаторами МЕК (селуметиб/трамениниб) увеличения общей выживаемости не достигнуто.

Плохой прогноз у больных с метастатической УМ и отсутствие эффективных методов лечения заставляют искать новые подходы к лечению этого заболевания. На поиски эффективной терапии уйдет немало времени. По нашему опыту, временной фактор для пациентов с метастатической УМ, безусловно, важен, поэтому на сегодняшний день необходимо оптимизировать лечение из доступных методов, как системных (химиотерапия/иммунотерапия), так и локальных (химиоэмболизация и др.)

Цель исследования

Разработать алгоритм лечения метастатической увеальной меланомы на основании существующих системных и локальных методов воздействия.

Задачи исследования

1. Проанализировать особенности клинического течения увеальной меланомы.
2. Выявить возможные факторы прогноза течения заболевания.
3. Проанализировать эффективность и токсичность методов лечения метастатической увеальной меланомы, применяемых в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.
4. Проанализировать молекулярно-генетические особенности в образцах первичной и метастатической увеальной меланомы.

Научная новизна исследования

Впервые в российской популяции пациентов с метастатической УМ проведен комплексный анализ морфологических свойств первичной опухоли и метастазов, определена частота, сроки и характер метастазирования, выявлены факторы прогноза. Впервые в России проведён сравнительный анализ эффективности и токсичности системных и локальных методов лечения

метастатической УМ. На основании полученных данных разработан алгоритм лечения пациентов с метастатической УМ.

Теоретическая и практическая значимость

Проведённый анализ молекулярно-биологических и клинических признаков УМ способствует пониманию фундаментальных механизмов в патогенезе этого заболевания и механизмов резистентности к системной терапии.

Данные, полученные в настоящем исследовании, могут быть использованы в практике врачей-онкологов, что позволит улучшить непосредственные результаты лечения пациентов с метастатической УМ. Разработанный в результате исследования алгоритм лечения пациентов с метастатической УМ может стать практическим руководством для врачей-онкологов.

Методы и методология

Всего по данным медицинского архива с 1990 по 2017 г. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России наблюдались 274 пациента с УМ. Клинические данные пациентов проанализированы ретроспективно и проспективно.

У всех пациентов оценивали следующие клинические параметры: пол, возраст на момент постановки диагноза, локализацию первичной опухоли, метод лечения первичной опухоли, морфологические свойства первичной опухоли, наличие адъювантной терапии, дату первого прогрессирования после лечения первичной опухоли, локализацию метастазов, проведение системной химиотерапии по поводу метастатической болезни, общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования (ВБП) на фоне лечения.

Было также проанализировано наличие у пациентов с УМ сопутствующей пигментной патологии кожи, включая меланому кожи. Кроме того, проанализирован семейный анамнез на предмет встречаемости разных форм меланомы у близких родственников.

Дату смерти оценивали по данным, предоставленным отделом оценки отдаленных результатов лечения НИИ КО ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Дату последнего контакта устанавливали путём анализа амбулаторных карт по посещению пациентом поликлиники ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Ретроспективную группу составил 101 пациент с метастатической УМ (пролечены с 1990 по 2010 г.). Проспективную группу составили 173 пациента с первичной (n=50) и метастатической (n=123) УМ (с 2011 по 2017 г.).

Статистический анализ проводили с использованием программ Microsoft Excel 2010, SPSS 21.

Продолжительность жизни и время до прогрессирования оценивали с помощью метода Каплана–Майера и сравнивались по лог-ранговому тесту. Для проверки достоверности различий значений признаков в группах использовали тесты «хи-квадрат» и точный критерий Фишера. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$. Корреляция проводилась с помощью коэффициента корреляции Пирсона и коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для оценки независимости признаков и расчета сравнительного риска (HR) использовалась модель пропорционального регрессионного анализа Кокса.

Положения, выносимые на защиту

Клиническое течение увеальной меланомы отличается от кожной формы заболевания: более продолжительное время до прогрессирования и преимущественно метастатическое поражение печени.

Факторами неблагоприятного прогноза среди пациентов с метастатической увеальной меланомой являются возраст моложе 64 лет, мужской пол, эпителиоидноклеточный гистологический тип первичной опухоли, наличие мутации в гене *GNA11*.

Исследованные режимы химиотерапии не отличаются по эффективности друг от друга (не зарегистрировано объективных ответов на лечение).

Наибольшая частота стабилизаций зарегистрирована в группах ПХТ: паклитаксел и карбоплатин, гемцитабин и треосульфат.

Наиболее токсичными оказались режимы с использованием мюстофорана и комбинированный режим ПХТ по схеме CVD.

На фоне терапии анти-CTLA4 (ипилимумаб) и анти-PD1 (ниволумаб/пембролизумаб) моноклональными антителами объективные ответы не зарегистрированы.

На фоне химиоэмболизации наибольшая частота стабилизации заболевания выявлена в группе с карбоплатином. Объективных ответов на фоне химиоэмболизации не зарегистрировано. Хирургическое лечение — метод выбора при солитарном поражении печени.

В исследованных образцах метастазов увеальной меланомы преобладали мутации в генах *GNAQ* (экзон 5) и *GNAI1* (экзон 5). Мутации в генах *KIT* (экзон 11) и *BRAF* (V600E) практически не выявляются.

Степень достоверности и апробация результатов

Представленные в работе теоретические положения, выводы и методические подходы основаны на глубокой и тщательной проработке значительного ретроспективного и проспективного материала с применением комплекса современных статистических методов, адекватных поставленным задачам. Представленный объем материала и его качество являются достаточными для решения поставленных задач, обеспечивают достоверность результатов исследования, сформулированных выводов.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Эпидемиология

Меланома — опухоль нейроэктодермального происхождения. На кожную форму меланомы приходится 91% случаев, на глазную — 5%, всего 1% — на меланому слизистых оболочек и в 2% случаев первичный очаг может быть не обнаружен. Среди злокачественных опухолей глаза меланома является самой распространенной опухолью. Около 95% всех глазных меланом приходится на сосудистый (uveальный) тракт глаза (передний — радужка и задний — цилиарное тело и хориоидея), оставшиеся 5% разделяют между собой меланомы конъюнктивы, орбиты и века [36] (рис. 1, 2, 3).



Рисунок 1. – Меланома орбиты.

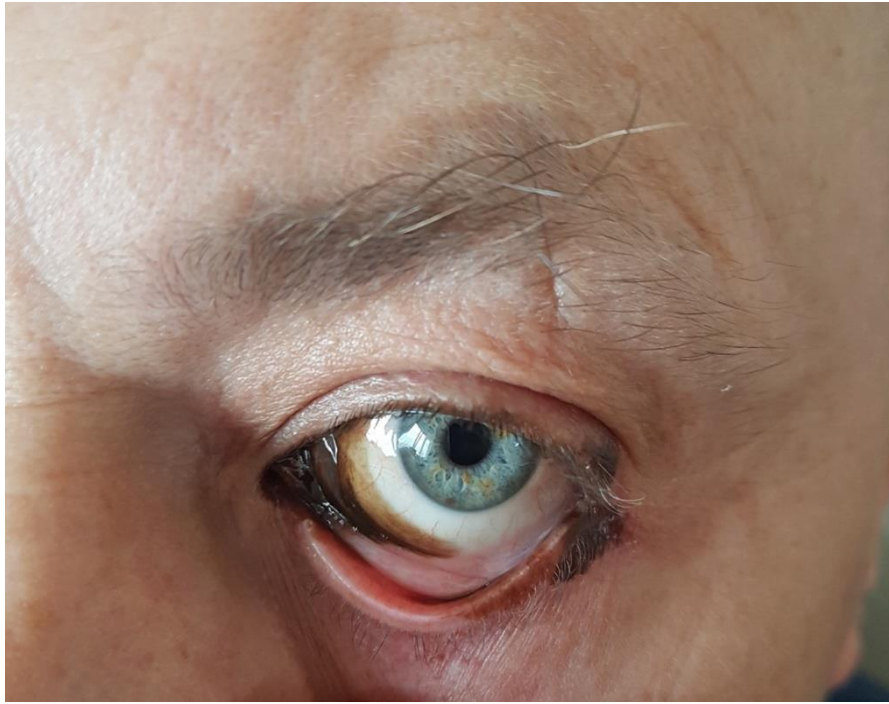


Рисунок 2. – Меланома конъюнктивы.



Рисунок 3. – Меланома увеального тракта.

В отличие от показателей меланомы кожи, которые растут с 1970-х годов, заболеваемость УМ остается стабильной на протяжении многих лет [131].

Ежегодная заболеваемость УМ в мире составляет 6 случаев на 1 млн населения [134]. Среднеевропейский показатель заболеваемости УМ находится в

пределах от 5 до 8 на 1 млн жителей [4, 145]. Это связано с географической широтой: в Северной Европе зарегистрировано более 8 случаев на 1 млн (Норвегия и Дания), в Южной Европе — 2 случая на 1 млн (Испания и Италия). Данные, согласно которым у жителей южных стран УМ встречается реже, чем у жителей северных регионов, подтверждают и другие исследования [67, 127]. Возможно, обнаруженная эпидемиологическая особенность связана с защитным свойством пигментации [145].

УМ в странах Европы занимает одно из первых мест среди меланом редких локализаций (47,8%) [83].

Довольно разноречивы данные о заболеваемости УМ на территории Российской Федерации. По данным А.Ф. Бровкиной с соавторами заболеваемость по обращаемости в РФ составляет 6,23–8 человек на 1 млн взрослого населения [4], что сопоставимо со средневропейской. При этом Е.Е. Гришина и Э.Н. Йолев с соавторами сообщают, что этот показатель в Москве равен 13,3 на 1 млн [5]. В целом, распространенность УМ среди населения различных географических широт переменчива [67, 88, 89, 127].

По мнению ряда авторов для заболеваемости УМ не столько важен регион проживания, сколько принадлежность к той или иной расовой группе. Сведения о частоте УМ среди жителей азиатских, африканских и латиноамериканских стран немногочисленны.

По данным Д.И. Брендель и соавторов УМ чаще встречается в возрасте от 50 до 80 лет и равномерно распределяется по десятилетиям [1]. G.Virgili с коллегами сообщает, что заболеваемость УМ в Европе нарастает с возрастом, но по достижении 75 лет сохраняется на одном уровне [145].

Большинство авторов не выявили каких-либо принципиальных гендерных различий при развитии меланомы хориоидеи [159, 156].

Однако, A.D. Singh с соавторами стандартизировал заболеваемость УМ в США по возрасту и обнаружил значительные различия в зависимости от пола пациентов [132]. Среди мужчин она выявлена у 4,9, а среди женщин — у 3,7 на 1 млн населения. Известно, что меланомой радужки чаще болеют женщины [35].

Этиология

Риск возникновения УМ повышен у лиц со светлой кожей, а также у лиц с голубым и серым цветом радужки [142, 51, 129].

В США, в подавляющем числе случаев, заболеваемость УМ отмечается у белого населения — 97,8% [132, 134].

До сих пор остается не до конца ясным влияние ультрафиолетового излучения на образование меланомы глаза. T.D. Keenan, P.J. Dolin и P. Guenel и соавторы считают неубедительными данные, свидетельствующие о влиянии естественного ультрафиолетового излучения на развитие УМ [120, 51, 89]. При этом отмечается роль искусственного ультрафиолетового излучения (солярий) в развитии увеальной меланомы [126].

В литературе дискутируется вопрос о развитии УМ на фоне диспластических (атипических) невусов, окулярного и окулодермального меланоцитоза (ОДМ). Так, по данным E. Richtigetal, у трети больных УМ (35,3%) выявили более пяти диспластических невусов в сравнении с 1,2% таковых в общей популяции [115]. Вероятность риска развития меланомы сосудистой оболочки у больных с диспластическими невусами сопоставима с риском возникновения меланомы кожи: соотношение рисков (RR) 4,36 и 4,32, соответственно [142].

Общепризнана связь ОДМ и УМ среди белого населения. По данным A.D. Singh (1998) риск заболеть УМ в течение жизни оценивается в $2,6 \times 10^{-3}$. Биологической основой развития УМ при окулярном и ОДМ является большое количество меланоцитов в увеальном тракте у данной категории пациентов [53].

Лечение первичной опухоли

Тактика локального лечения УМ хорошо отработана, она определяется размером опухоли, ее распространением за пределы склеры и локализацией, а также зависит от клинической картины и стадии заболевания.

Лечебные режимы включают в себя проведение лучевой терапии или хирургии (таблица 1).

В кооперированных рандомизированных исследованиях Collaborative ocular Melanoma study (COMS) прогноз при обоих подходах был одинаковым [133]. Подобные результаты получены и при использовании других методов лучевой терапии, например, протонного излучения [56, 30].

Также по данным исследования COMS от 2005 г. 80% пациентов вне зависимости от метода лечения первичной опухоли умирают в течение 1 года, 92% — в течение 2 лет после диагностирования метастатической болезни [39]. Это связано с факторами плохого прогноза первичной опухоли, с поздней диагностикой метастазов, преимущественным метастазированием в печень и с отсутствием на сегодняшний день эффективного лечения метастатической болезни.

Таблица 1. – Методы лечения увеальной меланомы.

Лечение	Применимо к	Результаты	Осложнения	Комментарии
Лучевая терапия:				
Брахитерапия Рутений 106 Йод 125	«Малая/средняя/ большая» увеальная меланома <20 мм в основном диаметре	Хороший локальный контроль опухоли	Потеря зрения Рецидив опухоли	Доза и положение источника излучения могут регулироваться, чтобы ограничить потерю зрения.
Протонная терапия	«Средняя или большая» увеальная меланома, для лечения которой не может быть использована брахитерапия или резекция	Хороший локальный контроль опухоли	Потеря зрения Потеря глаза от неоваскулярной глаукомы Рецидив опухоли	Доступно не во всех онкофтальмологических отделениях.
Стереотаксическая радиохирургия	Особый интерес при «больших» увеальных меланомах. Возможная альтернатива энуклеации	Необходимы дальнейшие исследования	Потеря зрения Рецидив опухоли	Доступно не во всех онкофтальмологических отделениях.
Фототерапия				
Транспупиллярная термохирургия	Местный рецидив или в качестве адьювантной терапии увеальной меланомы	Улучшает местный контроль опухоли	Потеря зрения Внеглазной рецидив опухоли	Изредка используется в некоторых центрах для лечения маленьких меланом медиальнее от диска зрительного нерва.

				Когда учитывается сохранение зрения (например у пациента с одним глазом), поскольку это позволяет избежать осложнений лучевой терапии. Тем не менее, этот метод не рекомендован в качестве метода выбора на первом этапе
Фотодинамическая терапия	«Маленькая меланома»	Не ясны	Рецидив опухоли	Позволяет избежать осложнений лучевой терапии. Новый вариант лечения, не используемый широко для лечения увеальной меланомы, это экспериментальное лечение.
Хирургия				
Экзорезекция +/- источник излучения	От «средней до большой» меланомы с узким основным диаметром	Вариабельны	Отслойка сетчатки Потеря зрения Потеря глаза Рецидив опухоли Риск внутриглазного распространения опухоли	Проводится в ограниченном числе центров. Всегда проводится с брахитерапией чтобы уменьшить риск рецидивов.

Эндорезекция +/- лучевая терапия	Меланома «средних» размеров	Вариабельны	Кратковременное внутриглазное кровотечение Редко — диссеминация опухоли	Проводится в ограниченном числе центров.
Энуклеация	«Большая меланома» Меланома в сочетании с неоваскулярной глаукомой +/- обширной отслойкой сетчатки	100% локальный контроль опухоли при радикальном удалении	Осложнения, связанные с наличием углубления Глазничный рецидив	Косметические результаты достаточно хорошие при использовании глазничного импланта и искусственного глаза
Экзентерация	Обширное внеглазное распространение внутриглазной меланомы	100% локальный контроль опухоли при радикальном удалении		Редко используют

Биология опухоли. Факторы прогноза

Молекулярный профиль УМ отличается от меланомы кожи и меланомы слизистых оболочек.

Мутации в генах, типичные для меланомы кожи, в УМ встречаются крайне редко. Так, мутации в гене *BRAF* встречаются менее чем в 1% случаев [56].

В 60% УМ отмечают экспрессию тирозинкиназного рецептора КИТ, чаще всего из-за амплификации гена, тогда как мутации *KIT* в увеальной меланоме редки (9%) [160].

Специфичными для УМ являются активирующие мутации генов *GNAQ* и *GNA11* (83%), кодирующих альфа-субъединицы гетеротримерных G-белков G_{α_q} и $G_{\alpha_{11}}$, заякоренных на мембране [101, 143, 144]. Вследствие активирующих мутаций блокируется ГТФ-азная активность альфа-субъединицы и G-белок остается в активном состоянии. В дальнейшем происходит передача сигнала на посредники — аденилатциклазу и фосфолипазу C с последующей активацией протеинкиназ MEK и ERK, что приводит к стимуляции клеточной пролиферации или к активации транскрипции генов клеточного цикла: *CCND1* (cyclin-D1) и *CCNB1* [5]. Активирующие соматические мутации *GNAQ* или *GNA11* являются ранним событием (рис. 4) и не связаны с наследственными и семейными случаями УМ [101, 143, 144, 48, 55].

В исследовании К.И. Ковчиной в 2011 г. [2] при анализе образцов первичной опухоли 17 пациентов с УМ мутации в экзоне 5 *GNAQ* выявлены у 41% пациентов, мутации в гене *KIT* (экзон 11) — у 11% пациентов. Мутаций в генах *BRAF* (экзон 15) и *KRAS* (экзон 2) обнаружены не были.

Мутации в генах *GNAQ* и *GNA11* являются взаимоисключающими. Соматические мутации, как в гене *GNAQ*, так и в гене *GNA11*, локализуются в экзоне 5 (преимущественно в кодоне 209) и реже в экзоне 4 (в районе кодонов 181-183). Мутационный статус генов *GNAQ* и *GNA11* может быть использован как предиктивный маркер. Мутации в гене *GNAQ* выявляют в 45-50% случаев первичной УМ и 22% метастатической УМ, тогда как мутации *GNA11* найдены в 32% случаев первичной УМ и 57% метастатической УМ [48] (табл. 2).

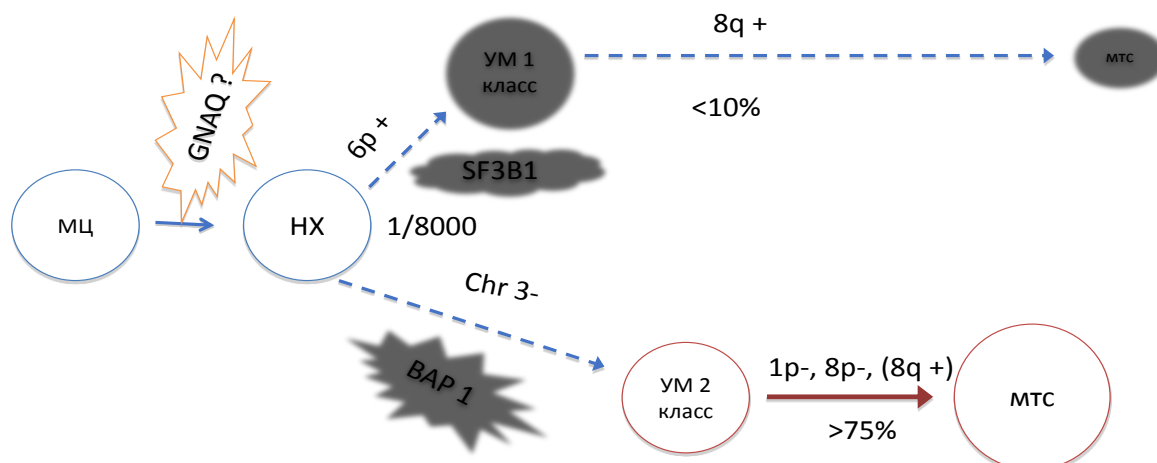
Таблица 2. – Частота мутаций генов *GNAQ* и *GNA11* в увеальной меланоме (%).

Наличие мутаций	<i>GNAQ</i>		<i>GNA11</i>	
	Экзон 4 (R183)	Экзон 5 (Q209)	Экзон 4 (R183)	Экзон 5 (Q209)
Первичная опухоль	3%	45%	2%	32%
Метастазы	6%	32%	6%	56,5%

Адаптирована Sisley K. (2011 г.) [135]

Мутации *GNA11* чаще, чем *GNAQ*, встречаются в метастазирующей меланоме (60% и 20%, соответственно), наличие мутации в гене *GNA11* негативно коррелирует с выживаемостью пациентов [144]. Таким образом, мутации *GNA11* имеют прогностическое значение: такие опухоли ассоциированы с высоким риском метастазирования и худшим прогнозом, чем меланома с мутацией *GNAQ* [89].

Активирующие мутации *GNAQ* или *GNA11* не связаны с наследственными и семейными случаями УМ [17].



Pigment cell melanoma research 25 (2) 171-181, 2012

Рисунок 4. – Роль мутаций в гене *GNAQ* на ранних этапах канцерогенеза увеальной меланомы [109].

Как видно на рисунке 4 мутация в гене *GNAQ* приводит к пролиферации меланоцитов и образованию невуса хориоидеи. В дальнейшем генетические нарушения в опухоли (мутации в генах *SF3B1*, *EIF1AX*, *BAP1*) и различные хромосомные aberrации (дисомия хромосом 6 и 8, амплификация хромосомы 8, моносомия хромосомы 3) приводят к образованию УМ с различным «сценарием» болезни: УМ 1-го типа с благоприятным прогнозом и УМ 2-го типа с высоким риском развития метастатической болезни.

Мутации в указанных онкогенах связаны со сложной активацией сигнальных путей, включая центральный онтогенетический RAS/RAF/MEK/ERK (RAS-ERK) путь. Таким образом, запускается пролиферация клеток, опухолевый рост и прогрессирование опухолевого процесса. При УМ активны и другие пути, к примеру, PI3K/АКТ через G-протеин или рецепторы тирозинкиназы. Ген *GNAQ* стимулирует транскрипционный коактиватор YAP — ключевой компонент

сигнального пути HIPPO. Процессы пролиферации, апоптоза и дифференцировки базируются на сигналах, передаваемых с помощью пути HIPPO.

В первичной опухоли обнаружена гиперэкспрессия IGF-1R и cMET, которая коррелировала с метастазированием и выживаемостью [9, 41]. При УМ высокого риска были выявлены инактивирующие соматические мутации гена *BAP1*, расположенного в хромосоме 3p21 [82]. Мутации в гене *BAP1* обнаружены в 50% случаев УМ, чаще при 2-м типе метастатической болезни (группы пациентов с высоким риском метастазирования). Мутации в гене *BAP1* усиливают прометастатическое поведение клеток УМ, хотя механизм этих изменений остается не до конца ясным. Описанный вид мутаций также связан с наследственными и семейными случаями УМ.

Наличие мутаций в генах *SF3B1* и *EIF1AX* связывают с благоприятным течением болезни. Эти мутации взаимно исключают друг друга и встречаются в 19% и 24% случаев УМ, соответственно.

Типичными хромосомными аномалиями при УМ является моносомия хромосомы 1, потеря плеча хромосомы 1p, удвоение плеча 1q, потеря плеча 6q, удвоение плеча 6p, потеря 8p и удвоение плеча 8q. Десятилетняя смертность от заболевания варьирует в зависимости от данных нарушений. Моносомия хромосомы 3 наблюдается примерно в 50% опухолей и всегда ассоциирована с развитием метастатической болезни. Данный вид хромосомных нарушений известен с 1990-х годов. Одновременное наличие моносомии хромосомы 3 и изменения хромосомы 8 (потеря 8p и удвоение плеча 8q) связано с худшим прогнозом, чем только при единичных нарушениях в виде моносомии хромосомы 3. Помимо этого, с высоким риском метастазирования связана гиперэкспрессия гена фосфатазы *PTP4A3*, локализованного на хромосоме 8q [98].

Выявлены и другие хромосомные нарушения, повышающие риск метастазирования при УМ [54].

Уже сегодня полногеномный анализ позволяет разделить УМ на подгруппы: опухоли с низкометастатическим и высокометастатическим потенциалом. Подобное разделение стало возможным после исследования 15 генов,

характеризующихся высокой чувствительностью и специфичностью [34, 100, 107, 140, 141].

Таким образом, с помощью тонкоигольной биопсии при планируемом органосохраняющем лечении или после энуклеации можно выполнить анализ генетического профиля опухоли и отобрать группы пациентов с высоким риском метастазирования для наблюдения или дальнейшего лечения (адьювантная терапия) [77].

Помимо генетических факторов выделяют также клинические и гистологические факторы прогноза.

К клиническим факторам относятся возраст старше 60 лет, локализация (цилиарное тело и хориоидея), диаметр опухоли более 16 мм, толщина опухоли более 8 мм.

Наличие микрососудистых петель в первичной опухоли является независимым от генетического профиля фактором повышенного риска метастазирования [34]. К другим нарушениям микроциркуляции, которые встречаются преимущественно в опухолях с высоким метастатическим потенциалом, можно отнести васкулогенную мимикрию, при которой обнаруживают бесклеточные микроциркуляторные каналы, состоящие из внеклеточного матрикса, и опухолевые клетки [80]. Васкулогенная мимикрия встречается в 67% случаях опухолей с моносомией хромосомы 3 [124], что может быть вызвано экспрессией E-кадгерина из-за отсутствия *ID2* [99]. Таким образом, неоангиогенез является важным этапом патогенеза УМ и может быть мишенью таргетной терапии. Лимфоцитарная инфильтрация опухоли является еще одним фактором, связанным с плохим прогнозом. По данным последнего исследования инфильтрация CD3⁺-лимфоцитами встречалась в 40% случаев [73] и также была связана с моносомией хромосомы 3 [79]. Наличие маркеров воспаления, включая макрофагальную инфильтрацию опухоли [57, 81], может быть связано с ангиогенезом, клеточной пролиферацией и иммунной супрессией [130]. Большинство из инфильтрирующих опухоль макрофагов относятся к M2

фенотипу (CD68⁺ и CD163⁺) и наиболее часто встречаются при опухоль-ассоциированной моносомии хромосомы 3 [24, 63].

Адьювантная терапия увеальной меланомы

Большое количество незавершенных в настоящее время клинических исследований [75, 146, 154, NCT01585194] и отсутствие на сегодняшний день эффективной адьювантной терапии УМ значительно ухудшает ситуацию у пациентов с высоким риском развития метастатической болезни.

Метастазирование увеальной меланомы

Наиболее часто УМ метастазирует в печень (по данным исследований — в 70-90% всех случаев), легкие (29%), кости (17%), кожу (12%) и лимфатические узлы (11%). У 46% больных печень является единственным пораженным метастазами органом, и только у 11% больных с метастатической болезнью печень не поражена [33].

Основные особенности метастазирования: отсутствие лимфатических сосудов в глазу и тропность клеток УМ к гепатоцитам печени.

Один из возможных механизмов метастазирования УМ в печень представлен на рисунке 5. На поверхности клеток УМ гиперэкспрессированы рецепторы с-MET. Взаимодействие рецепторов с-MET с молекулами HGF — лигандами на поверхности печени, приводит к способности клеток УМ инвазировать во внеклеточный матрикс (активация Ras-киназного сигнального пути). Кроме того, на поверхности клеток УМ экспрессированы IGF-1R рецепторы, активация их лигандами печени IGF-1 стимулирует процессы пролиферации, активации клеток и миграции. Данное взаимодействие запускает каскад реакций с активацией фосфатидилинозитол-3-киназы и, в итоге, фосфорилирует протеинкиназу В (АКТ), что способствует клеточной пролиферации. Активными оказываются рецепторы хемокинов — трансмембранные рецепторы, которые относятся к группе рецепторов, сопряженных с G белками (семиспиральные/серпентиновые рецепторы), они

выполняют функции активаторов внутриклеточных путей передачи сигнала, приводящего в итоге к клеточному ответу [15].

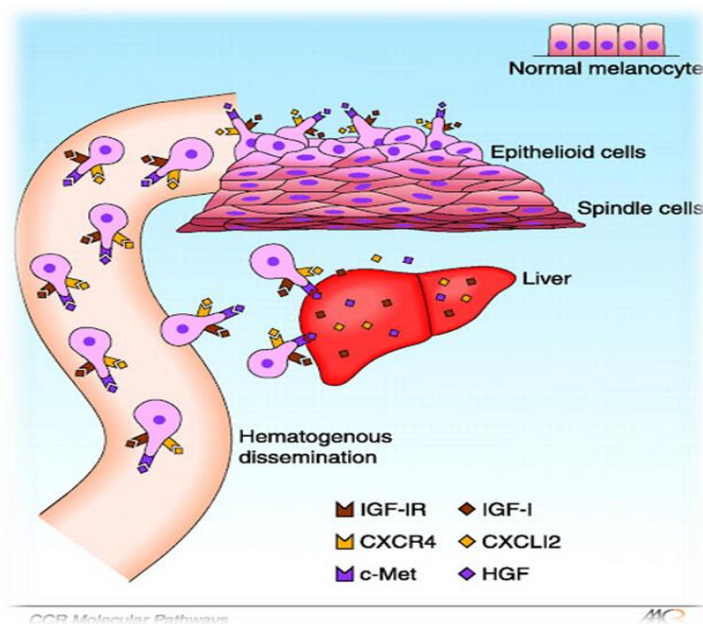


Рисунок 5. – Механизм метастазирования увеальной меланомы в печень [89]. c-MET гиперэкспрессирован на поверхности клеток УМ, HGF — сильный митоген, под воздействием которого опухолевые клетки приобретают способность инвазировать внеклеточный матрикс, IGF-1R показал влияние на выживаемость больше, чем гистологический тип опухоли и её размер [42], IGF-1 продуцируется печенью, стимулирует пролиферацию клеток УМ. CXCR4 — трансмембранный рецептор, его специфичный лиганд – CXCL12.

На основании вышеизложенных данных можно сделать заключение о том, что УМ и меланома кожи представляют собой различные опухоли (табл. 3).

Таблица 3. – Сравнительная характеристика меланомы кожи и увеальной меланомы.

	Меланома кожи	Увеальная меланома
Происхождение	Из меланоцитов базального слоя кожи	Меланоциты, расположенные в строме сосудистой оболочки глаза
Показатель заболеваемости на 1 млн человек	153,5	4,9
Динамика показателя заболеваемости	Растет	Стабилен
Роль ультрафиолетового излучения	Хорошо изучена и доказана	Не изучена
Средний возраст	55,3	58
Лечение первичной опухоли	Хирургическое	28,3% — хирургическое 62,5% — лучевая терапия
Путь метастазирования	Лимфогенный и гематогенный	Гематогенный
Метастазирование	Кожа (13-38%) Лимфатические узлы (5-34%) Легкие (18-36%) Печень (14-20%) Головной мозг (2-20%) Кости (4-17%)	Печень (93%) Легкие (24%) Кости (16%)
Наиболее значимые мутации	BRAF NRAS CDKN2A	GNAQ GNA11

Варианты терапии метастатической увеальной меланомы и будущие перспективы

Локальные методы лечения

Высокая частота метастазирования УМ в печень способствовала изучению и применению методов локорегионального лечения. Хирургическое лечение используют нечасто, учитывая нередко обширную распространенность метастатического процесса и, вследствие этого, невозможность проведения

радикального оперативного вмешательства. За последнее время опубликованы результаты клинических исследований по хирургическому лечению метастатической УМ, проведенных в отдельных онкологических институтах. В исследовании, проведенном на базе Curie Institute (Франция) из 798 пациентов с метастазами УМ в печень 250 пациентов были прооперированы. У 76 больных (29% из прооперированных) удалось выполнить визуально радикальное удаление метастазов (R0), что составило 9% всей популяции больных с метастазами.

Медиана выживаемости в группе радикально прооперированных больных (R0) составила 27 мес против 11 мес в группе нерадикально прооперированных больных [84]. При анализе этих данных следует принять во внимание также и то, что хирургическое лечение выполняли больным с благоприятным прогнозом (на основании биологических свойств первичной опухоли), объем операции был радикальным (R0). В другом одноцентровом исследовании из 73 больных с метастазами УМ в печень 35 пациентам были выполнены циторедуктивные операции. У прооперированных больных медиана общей продолжительности жизни составила 23 мес, в группе неоперированных больных — 6,8 мес [47]. Таким образом, ретроспективные исследования показывают, что хирургическая резекция единичных метастатических очагов в печени может быть излечивающей при тщательном отборе пациентов.

По данным литературы из методов локорегионального лечения активно применяют химиоэмболизацию (таблица 4). Одновременную инфузию химиопрепаратов вместе с эмболизацией печеночных сосудов начали применять с 1980-х годов. Тогда одновременное введение цисплатина и поливиниловой губки вызывало клинический ответ у 46% больных меланомой глаза, при этом медиана общей продолжительности жизни составляла 11 мес [86]. В опубликованном исследовании P. Huppert с соавторами (2010) результаты были аналогичными [60]. В другом исследовании R. Schuster с коллегами (2010) выполнил трансартериальную химиоэмболизацию с применением фотемустина и цисплатина 25 больным с метастатической УМ, у которых после проведения предшествующей химиотерапии отмечалось прогрессирование болезни. После

лечения у 4 больных отмечали частичный ответ, а у 14 пациентов была стабилизация процесса. При этом медиана продолжительности жизни без прогрессирования составила 3 мес, а медиана общей продолжительности жизни — 5 мес [60]. По некоторым наблюдениям ангиографические признаки метастатической опухоли (узловая или инфильтрирующая) и хромосомные нарушения (моносомия хромосомы 3, амплификация хромосомы 8) являются факторами прогноза у пациентов после химиоэмболизации [125]. В другом клиническом исследовании химиотерапию заменили иммунотерапией гранулоцитарно-макрофагальным колониестимулирующим фактором с целью индукции иммунного ответа после эмболизации сосудов [44]. При этом частота объективных ответов составила 32% (2 частичных ответа (ЧО), 8 полных ответов (ПО) у 34 больных). У 32% больных отмечали стабилизацию заболевания. Медиана общей продолжительности жизни составила 14,4 мес.

В единичном исследовании сравнивали печеночное внутриартериальное и внутривенное введение фотемустина. Различий в общей выживаемости в зависимости от способа введения препарата (медиана 14,6 мес для печеночного внутриартериального доступа против 13,8 мес для внутривенного введения) не выявлено, наблюдалось улучшение ВБП (4,5 мес против 3,5 мес, соответственно) [106].

Изолированная печеночная перфузия (ИПП) позволяет хирургическим способом изолировать приток крови к печени для того, чтобы осуществить прямую доставку высокодозной химиотерапии. В исследовании из 34 пациентов с изолированными печеночными метастазами медиана общей выживаемости при ИПП составила 24 мес, соответствуя потенциальному улучшению выживаемости на 14 мес в сравнении с контрольной группой ($p=0,029$) [97].

Вторая фаза исследования по сравнению ИПП с альтернативными методами лечения УМ находится в процессе реализации (NCT01785316). Опубликованы данные клинического исследования ИПП мелфаланом. Из 13 пациентов ЧО получен у 7 пациентов (58%), стабилизация процесса достигнута у 4 пациентов (33%), прогрессирование болезни отмечено у 1 пациента (8%). Срок

наблюдения — 12 мес [8].

Альтернативой ИПП служит метод чрескожной печеночной перфузии (ЧПП). Третья фаза исследования ЧПП с мелфаланом в сравнении с лучшими альтернативными способами лечения у 93 пациентов с меланомой глаза (88%) и кожи (12%) показала значимое повышение ВВП при ЧПП [157, 110].

Местная радиоэмболизация с использованием меченных иттрием-90 (^{90}Y) микросфер также показала эффективность у пациентов с метастазами в печень. В небольшом исследовании (на 13 пациентах) ретроспективно наблюдали ЧО у восьми и стабилизацию заболевания у двух пациентов [70].

Комбинация меченных ^{90}Y микросфер и сорафениба изучается в I фазе исследования (NCT01893099), а комбинация с ипилимумабом оценивается в 0 фазе (NCT01730157).

Таблица 4. – Локорегиональное лечение (химиоэмболизация) по поводу метастатических очагов в печени при увеальной меланоме: обзор исследований.

Исследование (Автор, год)	Пациенты, n	Химиотерапевтический агент	ОВ (ответивших на ХЭ)	ОВ (у неответивших на ХЭ)	ОВ (медиана)
Mavligit et al., 1988 [86]	30	Цисплатин	14	6	11
Cantore et al., 1994 [25]	8	Карбоплатин	-	-	15
Bedikian et al., 1995 [21]	44	Цисплатин	14,5	5	6
Sato et al., 1995 [118]	14	Цисплатин	-	-	6,6
Patel et al., 2005 [103]	24	BCNU (100 мг)	21,9	3,3	5,2
Huppert et al. 2010 [60]	14	Цисплатин/карбоплатин	14,5	10	11,5
Vogl et al., 2007 [147]	12	Митомицин С	21	16,5	21
Dayani et al., 2009 [38]	21	Митомицин С, цисплатин, доксорубицин	12,7	3,7	7,6
Gupta et al., 2010 [52]	125	Цисплатин в качестве основного агента	15,8	6,1	6,7

ОВ — общая выживаемость; ХЭ — химиоэмболизация

Химиотерапия метастатической увеальной меланомы

Для лечения метастатической УМ применяют различные химиотерапевтические режимы (табл. 5). Частота ответа варьирует от 0% до 20% с медианой выживаемости от 4 до 12 мес. В связи с этим УМ приобрела статус химиорезистентной, что привело к сомнению у многих специалистов по поводу целесообразности проведения химиотерапии. По данным С.В. Саакян и Т.В. Шириной пациенты, которые получали лечение у онкологов, в среднем жили в 3,4 раза дольше, чем больные, которым не проводилась терапия по поводу метастатической болезни [6]. Также представлены данные сравнительного анализа выживаемости за периоды с 1982 по 2009 г. и с 1975 по 1987 г. Выживаемость пациентов, которые получали лечение, была выше по сравнению с пациентами, которым не проводили лечение по поводу метастатической УМ (6,3 мес (95% ДИ 2,96-14,41) и 1,7 мес (95% ДИ 0,66-3,5), соответственно) [76].

Химиотерапевтические режимы с использованием одного препарата (дакарбазин [116], фотемустин [78, 136], ДНА-паклитаксел [59], темозоломид [68, 20], камптотецин [43], бендамустин [119]) показали частоту объективного ответа ниже 10%, за исключением небольшого пилотного исследования. Примечательно, что в четырех исследованиях с меньшим количеством пациентов не фиксировали объективных ответов на терапию (темозоломид [34,41], камптотецин [43], бендамустин [37], треоосульфат [121]). Частота объективного ответа составила 3,9% ($p=0,56$), (95% ДИ 1,8-7,2%).

Таблица 5. – Сравнительная характеристика различных режимов химиотерапии.

Год исследования/ авторы	Число пациентов, абс.	Схема химиотерапии	Медиана общей выживаемости (мес.)	Ответ на лечение	
				ПО	ЧО
1992/Pyrhonen et al [113]	4	Блеомицин+винкристин+ломустин+дакарбазин+интерферон альфа 2b	-	0	2
1994/Nathan et al [91]	16	Дакарбазин+карбоплатин/дакарбазин+кармустин+цисплатин+тамоксифен+ интерферон альфа 2	-	0	1
1995/Atzpodien et al [13]	7	Кармустин+цисплатин+ тамоксифен	-	-	-
1996/Proebstle et al [112]	8	Дакарбазин+цисплатин+интерферон альфа 2b	-	0	1
1997/Nathan et al [92]	20	Блеомицин+винкристин+ломустин+дакарбазин+интерферон альфа 2b	-	0	4
1998/Flahetry et al [46]	64	Дакарбазин или цисплатин	5	1	5
2002/Pyrhonen et al [114]	20	Блеомицин+винкристин+ломустин+дакарбазин+интерферон альфа	12	0	3
2003/Kivela et al [69]	24	Блеомицин+винкристин+ломустин+дакарбазин+интерферон альфа 2b	11	0	0
2003/Pfohler et al [108]	14	Гемцитабин+треосульфат	14	1	3
2003/Bedikian et al [20]	14	Темозоломид	7	0	0
2005/2006 /Schmittel et al [122, 121]	33/19	Гемцитабин+треосульфат/гемцитабин+треосульфат+цисплатин	9/7,7	0/0	1/1
2006/O'Neill et al [95]	14	Дакарбазин+треосульфат	7,2	1	3
2008/Bedikian et al [19]	4	Винкристин	9,6	1	2
2010/Homsi et al [59]	22	Паклитаксел + ДНА	9,8	5	1

ПО — полный ответ; ЧО — частичный ответ

Лучше всего изученным комбинированным режимом химиотерапии является гемцитабин/треосульфат, проверенный в шести исследованиях I и II фазы с общей выживаемостью 15,3 мес и ВБП 7,1 мес [144].

По данным Neale M.H. (1999, 2001) выявлена синергическая активность гемцитабина и треосульфата в отношении УМ [94, 93]. Треосульфат — цитостатический препарат, представляет собой водорастворимый структурный аналог бусульфата.

Пациенты с метастатической УМ получали комбинацию треосульфат + гемцитабин в различных режимах и дозах. Из 14 пациентов у одного был получен ПО, зарегистрированы 3 ЧО, стабилизация — у 8 пациентов. Частота объективного ответа составила 28,6%, медиана общей выживаемости составила 61 нед (95% ДИ 54-133 нед), выживаемость без прогрессирования составила 28,5 нед (95% ДИ 13-62 нед) и однолетняя выживаемость составила 80% (табл. 6). Наиболее распространенными побочными эффектами были лейкопения и тромбоцитопения.

Таблица 6. – Результаты пилотного исследования с использованием треоосульфана и гемцитабина.

Пациенты №	Метастазы	Линия терапии	Ответы	ВБП	ОВ
1	1,2	1	СЗ	25	30
2	1	1	ПО	88	133
3	1	1	ПЗ	12	18
4	1	1	СЗ	42	54
5	1,2,3,4,5	1	СЗ	32	55
6	1,5	1	ЧО	45	62
7	1	1	СЗ	62	77
8	1	2	СЗ	21	60
9	1,2	1	ПЗ	8	12
10	1	1	СЗ	17	17
11	1,5,6	1	ЧО	78	78
12	1	1	СЗ	78	78
13	1	1	ЧО	13	13
14	1,6	1	СЗ	13	13

Линия терапии: 1 = терапия первой линии, 2 = терапия второй линии;

Метастазы: 1 = печень, 2 = легкие, 3 = кожа, 4 = лимфатические узлы, 5 = костный мозг, 6 = кости;

Режим: 1 = треоосульфан 5 г/м² и гемцитабин 1 г/м² 1 день каждые 21 дней; 2 = треоосульфан 5 г/м² и гемцитабин 1 г/м² 1 день каждые 28 дней; 3 = треоосульфан 5 г/м² и гемцитабин 0,5 г/м² 1 день каждые 21 дней; 4 = 3,5 треоосульфан г/м² и гемцитабин 1 г/м² 1-й и 8-й дни каждые 21 дней;

Ответ: ПО = полный ответ, ЧО = частичный ответ, СЗ = стабилизация заболевания, ПЗ = прогрессирование заболевания; ВБП = выживаемость без прогрессирования; ОВ = общая выживаемость (недели).

Однако данные рандомизированного исследования II фазы не оказались такими обнадеживающими [108]. Из 24 пациентов, получивших комбинацию гемцитабин/треосульфан, у 7 зарегистрирована стабилизация заболевания и у одного — ЧО на лечение. Медиана ВБП в группе получавших комбинацию гемцитабин/треосульфан составила 3 мес (95% ДИ 1,1-4,9 мес), а в группе

получавших монотерапию треосульфаном — 2 мес (95% ДИ 1,7-2,3 мес) ($p = 0,008$, лог-ранговый тест).

В дальнейших клинических исследованиях различных комбинаций (цисплатин/гемцитабин/треосульфат [14, 122], дакарбазин/треосульфат [95]) ответов на данную терапию зарегистрировано не было. Анализ всех видов комбинированной химиотерапии выявил ответы у 9 из 222 пациентов (частота опухолевого ответа — 4,1%, 95% ДИ 1,9-7,6%) [14, 122].

Несмотря на высокую токсичность комбинации BOLD (блеомицин/винкристин/ломустин/дакарбазин) и интерферона альфа 2b), онкологи длительное время использовали этот режим для лечения метастатической УМ. По результатам 4 исследований II фазы, включавших по 20-25 пациентов, данное лечение проводили, в основном, в первую линию, частота опухолевого ответа составила 10,3% (95% ДИ 4,8-18,7%) [18, 69, 92].

Таргетная терапия

В качестве маркеров эффективности персонализированной противоопухолевой терапии рассматриваются мутации в генах *GNAQ* и *GNA11*.

На ASCO 2013 г. были представлены результаты клинического исследования II фазы по оценке эффективности селуметиниба в сравнении с темозоломидом для лечения пациентов с метастатической УМ с мутациями в генах *GNAQ* и *GNA11* [10].

В этом исследовании ингибитор MEK (селуметиниб) впервые продемонстрировал свою эффективность в сравнении со стандартной химиотерапией (темозоломидом). Медиана времени до прогрессирования в группе пациентов, получающих селуметиниб, составила 4 мес, в группе пациентов, получающих темозоломид — 1 мес [27]. Селуметиниб стал первым таргетным препаратом, который показал клиническую эффективность в лечении метастатической УМ. Однако уже в 2014 г. появились данные о том, что преимуществ в общей продолжительности жизни в группе пациентов, получающих селуметиниб, не было. Медиана общей продолжительности жизни в

группе селуметиниба составила 11,8 мес, в группе пациентов, получающих стандартную химиотерапию, 9,1 мес. Была также зарегистрирована высокая токсичность селуметиниба: 37% пациентов потребовалась однократная редукция дозы [26]. Первые успехи и неудачи в лечении ингибиторами MEK являются лишь началом в их активном изучении. Оценка общей выживаемости была затруднена, поскольку 86% пациентов из группы селуметиниба получали химиотерапевтическое лечение в первую линию. Сформировалось предположение, что предшествующее лечение темозоломидом или дакарбазином может влиять на эффективность селуметиниба [26, 28, 29, 62, 45].

Дальнейшую эффективность селуметиниба для лечения УМ предстоит еще изучить в исследовании, сравнивающем еженедельное введение паклитаксела 80 мг/м² в комбинации с 75 мг селуметиниба и еженедельное введение паклитаксела 80 мг/м² в комбинации с 75 мг селуметиниба дважды в день, с двумя днями перерыва перед каждым болюсом паклитаксела (EudraCT: 2014-004437-22). Разрабатывается дизайн исследования I фазы, в котором доза селуметиниба будет превышать 75 мг два раза в день, с использованием прерывистого режима введения.

Траметениб, другой ингибитор MEK 1/2, характеризуется отличными от селуметиниба фармакокинетическими свойствами, включая более длительный период полувыведения [62, 16].

В I фазе клинического исследования траметениб показал ограниченную клиническую эффективность у 16 пациентов с метастатической УМ, получавших до этого химиотерапевтическое лечение, медиана ВВП составила 1,8 мес, при этом не было зарегистрировано ни одного ответа, у двух пациентов удалось добиться уменьшения опухоли на 24%, у восьми — стабилизировать заболевание. Четыре пациента получали лечение более 16 нед, два — более 40 нед [45].

Фосфорилированная АКТ встречается в 50% случаев УМ и ассоциируется с высоким риском метастазирования [117]. Продолжается II фаза клинического исследования проспективной оценки эффективности траметениба в монорежиме или в комбинации с ингибитором АКТ GSK2141795 у пациентов с

метастатической УМ (NCT01979523). Поскольку селуметениб в комбинации с ингибитором АКТ МК2206 снижал жизнеспособность клеток более чем на 50% на клеточных линиях метастатической УМ с мутацией *GNAQ* и снижал объем опухоли в ксенографических моделях на мышах [11], комбинация ингибирования МЕК и АКТ представляет особый интерес. Активация соматических мутаций в *GNAQ* приводит к активации сигнального пути протеинкиназы В PLC β /PKC/ERK1/2 [152].

Доклинические модели *in vitro* показали сильную чувствительность к синергичному лечению ингибитором МЕК биниметинибом (МЕК 162) и АЕВ071 (сотрастаурин), ингибитором протеинкиназы С, ассоциированной с блокированием пролиферации и индукцией апоптоза. Эта комбинация также существенно уменьшала размер опухоли в ксенографической модели на мышах с мутацией *GNAQ* [31].

Комбинация биниметиниба и АЕВ071 исследуется в фазе Ib/II исследования пациентов с метастатической УМ (NCT01801358).

Другие ингибиторы

Роль генетических изменений (мутаций и амплификаций) в гене *KIT* при УМ продолжают активно изучать. Мутации в гене *KIT* являются активирующими и приводят к пролиферации опухолевых клеток, они встречаются приблизительно у 11% пациентов с УМ [105]. В клиническом исследовании, проведенном О. Penel и соавторами в 2008 г., 13 пациентам с метастатической УМ вводили иматиниб в высокой дозе (800 мг/сут), но противоопухолевый ответ на терапию достигнут не был. Медиана общей продолжительности жизни составила 10,8 мес [104]. По данным другого клинического исследования, в котором участвовали 12 пациентов с повышенным уровнем экспрессии *KIT*, пациенты получали иматиниб в дозе 600 мг/сут, и только у одного пациента на фоне терапии была достигнута стабилизация опухолевого процесса, при этом медиана общей продолжительности жизни составила 7,8 мес [58]. На основании данных вышеперечисленных исследований был сделан вывод об отсутствии эффективности применения иматиниба в монорежиме у пациентов с УМ. Однако в данных исследованиях

изучали экспрессию гена, но не изучали мутации и амплификации в гене *KIT*. Иматиниб может стать эффективным таргетным препаратом при метастатической УМ в случае выявления в опухоли мутаций и амплификаций в гене *KIT*.

Бевацизумаб — антиангиогенный препарат, мишенью которого являются все изоформы сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), результатом повышенной экспрессии VEGF становится увеличение размера опухоли. В преclinical моделях бевацизумаб подавлял активность VEGF, уменьшал рост первичной глазной меланомы и подавлял образование микрометастазов в печени [49, 155].

В ретроспективном исследовании бевацизумаба при лечении пациентов с метастатической УМ значимого увеличения выживаемости не выявлено [90].

Во II фазе исследования комбинации бевацизумаба и темозоломида не было выявлено ни одного ПО на лечение (n=35), медиана ВВП и общей выживаемости составила 3 и 12 мес, соответственно [111].

Для терапии метастатической УМ также изучаются аналоги соматостатина, такие как пасиреотид, который соединяется с множественными рецепторами соматостатина, а также понижает уровень IGF-1R. Пасиреотид обладает ингибирующим эффектом на пролиферативную активность и дифференцировку клеток УМ [41].

В настоящее время в онкологии активно изучают специфические ингибиторы HDAC (гистоновые деацетилазы) [74]. Данная группа препаратов исследуется в адьювантном режиме при УМ. В преclinical исследованиях препараты данной группы блокировали рост и дифференцировку клеток УМ. Ожидаются результаты исследования данной группы препаратов при метастатической УМ — вориностат в монорежиме при метастатической УМ (NCT01587352).

Описан интересный феномен ингибиторов HDAC в клинических исследованиях *in vitro*: ингибиторы HDAC оказывают положительные эффекты на экспрессию раково-тестикулярных антигенов в опухолях у человека [150], таким образом, существует вероятность повысить иммуногенность опухоли.

В России зарегистрирован препарат вориностата «Золинза» для лечения T-клеточной лимфомы кожи.

Активирующие мутации *GNAQ* и *GNA11* регулируют фактор роста гепатоцитов, MET, который ответственен за метастазирование УМ [37].

У пациентов с метастатической УМ зарегистрирована клиническая активность кабозантиниба, двойного неселективного ингибитора MET и VEGF. Предварительные данные клинического исследования, в котором 23 пациента с метастатической УМ получали кабозантиниб, показали, что ВВП и общая выживаемость составили 4,8 и 12,6 мес [153].

На основании этих обнадеживающих данных была запущена II фаза исследования, сравнивающего кабозантиниб с темозоломидом, (NCT01835145) [37].

Иммунотерапия

Параллельно с таргетной химиотерапией в клинических исследованиях активно изучают эффективность анти-CTLA-4 и анти-PD1/PD-L моноклональных антител при метастатической УМ. Предварительные данные клинического исследования, проведённого на базе четырёх клиник США и Европы, по применению анти-CTLA-4 моноклонального антитела ипилимумаба в лечении метастатического УМ казались обнадеживающими. В исследовании участвовали 34 пациента с метастатической УМ. Проводили оценку эффективности и токсичности ипилимумаба в дозе 3 мг/кг. У 46% пациентов к 12-й неделе терапии отмечалась стабилизация заболевания. Однако более крупные исследования не показали значимых преимуществ ипилимумаба в терапии метастатической УМ препаратами из группы блокаторов иммунного ответа.

В недавно проведённом клиническом исследовании II фазы показано, что при использовании тремелиумаба, моноклонального антитела, ингибитора CTLA-4, удалось достичь медианы общей продолжительности жизни в 12,8 мес. В исследовании участвовало 11 пациентов с метастатической УМ. Однако медиана продолжительности жизни без прогрессирования составила всего 2,9 мес (95% ДИ 2,8–3,0 мес), 6-месячная выживаемость без прогрессирования составила 9,1%.

Такие неудовлетворительные результаты привели к досрочному прекращению исследования [64].

Для лечения больных с метастатической УМ применяются анти-PD1 моноклональные антитела (ниволумаб, пембролизумаб) [90, 158].

В исследовании доктора Lisa A. Kottschade в 2016 г. терапию пембролизумабом провели 7 пациентам с метастатической УМ (у всех пациентов ранее отмечалось прогрессирование на фоне терапии ипилимумабом). Средний возраст пациентов на момент включения составил 64,5 лет, статус ECOG 0 или 1. Пациентов лечили пембролизумабом в дозе 2 мг/кг 1 раз в три недели до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности. Медиана продолжительности жизни без прогрессирования составила 12,2 нед (в диапазоне 3,14-41 нед), 2 пациента продолжали получать терапию к моменту публикации данных (февраль 2015 г.). На фоне терапии был зарегистрирован 1 ПО, 1 ЧО, у 1 пациента зарегистрирована стабилизация заболевания [71]. Это пилотное клиническое исследование стало обоснованием для более крупного исследования пембролизумаба в терапии метастатической УМ (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02359851). По данным, опубликованным на ASCO 2016, пембролизумаб не показал клинической эффективности в терапии метастатической УМ.

Одним из направлений иммунотерапии меланомы остается вакциноterapia. Kalijn F. Vol и соавторы исследовали действие дендритноклеточной вакцины в терапии метастатической УМ. По предварительным данным у пациентов, получивших вакцину, медиана общей продолжительности жизни составила 19,2 мес, что сопоставимо с эффективностью локальных методов лечения, а именно с радикальным хирургическим удалением солитарных метастазов УМ в печень. При этом опухоль-специфичный иммунный ответ был зафиксирован у 4 из 14 пациентов с метастатической УМ [22]. Однако для подтверждения результатов иммунотерапии дендритноклеточной вакциной необходимо проведение рандомизированных исследований.

Адоптивная Т-клеточная терапия дала надежду в лечении метастазирующих солидных опухолей и показала активность при лечении УМ в доклинической

модели на мышах. Разрабатывается II фаза исследования (NCT01814046) — проведение курса химиотерапии с последующим использованием комбинации с высокими дозами фактора роста интерлейкина-2 у пациентов с метастатической меланомой глаза [137].

Новым подходом в иммунотерапии различных злокачественных новообразований стало использование биспецифических антител, модулирующих функцию Т-клеточного рецептора (ImmTAC). Данные препараты состоят из двух частей: рекомбинантного Т-клеточного рецептора (TCR) к комплексу HLA-антиген и антитела к молекуле CD3. Рекомбинантный TCR связывается со своей мишенью на поверхности опухолевой клетки, а свободный конец анти-CD3 связывается с молекулой CD3 на поверхности Т-клетки. [96] Таким образом, происходит образование иммунного синапса между опухолевой клеткой и Т-лимфоцитом вне зависимости от специфичности его TCR. Гибель опухолевых клеток способствует презентации антигена дендритными клетками CD4⁺- и CD8⁺-лимфоцитам, что в свою очередь приводит к поликлональной активации лимфоцитов [23].

В клиническом исследовании I фазы изучали эффективность ImmTAC к комплексу HLA-A2-gp100 и анти-CD3 в лечении метастатической меланомы. У 16 из 31 включенных пациента была УМ [87, 61]. Эффективность лечения в подгруппе УМ была следующей: у 3 (20%) пациентов наблюдался ЧО, у 7 (47%) пациентов — стабилизация заболевания. У 6 пациентов (40%) не отмечено прогрессирования в течение 24 нед. На основании этих данных запущена II фаза исследования ImmTAC.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего по данным медицинского архива с 1990 по 2017 г. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России наблюдались 274 пациентов с УМ. Клинические данные пациентов были проанализированы ретроспективно и проспективно.

У всех пациентов оценивали следующие клинические параметры: пол, возраст на момент постановки диагноза, локализацию первичной опухоли, метод лечения первичной опухоли, морфологические свойства первичной опухоли, наличие адъювантной терапии, дата первого прогрессирования после лечения первичной опухоли, локализацию метастазов, проведение системной химиотерапии по поводу метастатической болезни, общую выживаемость и ВБП на фоне лечения.

Дополнительно у пациентов с УМ проанализировано наличие сопутствующей пигментной патологии кожи, включая меланому кожи.

Дату смерти устанавливали по данным, предоставленным отделом оценки отдаленных результатов лечения НИИ клинической онкологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Дату последнего контакта определяли путём анализа амбулаторных карт по посещению пациентом поликлиники ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Ретроспективную группу составил 101 пациент с метастатической УМ (пролечены с 1990 по 2010 г.). Проспективную группу составили 173 пациента с первичной (n=50) и метастатической (n=123) УМ (с 2011 по 2017 г.). Увеличение количества пациентов в проспективной группе связано с тем, что специалисты отделения биотерапии опухолей в рамках научного интереса отделения начали проводить совместную работу с крупнейшими офтальмологическими научными институтами.

На рисунке 6 представлена динамика обращаемости пациентов с УМ в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 1991 по 2017 г.



Рисунок 6. – Количество обратившихся пациентов в клинику

2.1. Общая характеристика больных

Из 274 пациентов с УМ мужчин было 36% (n= 99), женщин — 64% (n=175). Средний возраст на момент постановки диагноза составил 54,8 лет (95% ДИ 53,2-56,4). Медиана возраста составила 57,5 лет. Минимальный возраст составил 20 лет, максимальный — 81 год. Общая характеристика пациентов представлена в таблице 7.

Таблица 7. – Общая характеристика пациентов с первичной увеальной меланомой (n=274).

Параметр	Число пациентов, абс. (%)
Возраст	
моложе 30 лет	11 (4%)
30-40 лет	28 (10%)
40-50 лет	49 (18%)
50-60 лет	83 (30%)
60-70 лет	87 (32%)
Старше 70 лет	16 (6%)
Пол	
женский	175 (64%)
мужской	99 (36%)
Локализация первичной опухоли	
Хориоидея	204 (88%)
Цилиарное тело	9 (4%)
Радужка	11 (5%)
Смешанная	7 (3%)
Первичное лечение в офтальмологических клиниках	
Энуклеация	145 (62%)
Лучевая терапия	83 (35%)
Лазерная фотокоагуляция	7 (3%)
Гистологический вариант строения	
Веретеночлеточный	43 (16%)
Эпителиоидноклеточный	32 (12%)
Смешанный	25 (9%)
Нет данных	174 (63%)
Адьювантная терапия	
Метформин	1 (10%)
Химиотерапия	2 (20%)
Иммунотерапия	7 (70%)

У 15 (5,5%) пациентов с УМ из 274 наблюдалась сопутствующая достаточно редкая пигментная патология кожи, например, невус Спиллус (рис. 7) и синдром диспластических невусов (рис. 8). У 4 (1,4%) пациентов в семейном анамнезе обнаружена меланома кожи и УМ у близких родственников. У одного

пациента было синхронное сочетание меланомы кожи и УМ. У одной пациентки диагностирована меланома хориоидеи обоих глаз.



Рисунок 7. – Пациент, 1984 г.р., с меланомой хориоидеи OD. На коже левой верхней конечности невус Спиллюс.



Рисунок 8. – Пациент, 1976 г.р., на коже туловища отмечаются множественные диспластические невусы. В анамнезе множественные эксцизионные биопсии.

Данные по локализации первичной опухоли представлены у 231 пациента. Наиболее часто опухоль локализовалась в хориоидее 88% (n=204), реже встречалась в радужке — 4% (n=9). На цилиарное тело пришлось 5% (n=11) случаев. Так называемые смешанные локализации (цилиарное тело и хориоидея) составили 3% (n=7) случаев.

Диагноз установлен на основании гистологического или цитологического исследований препарата удалённой опухоли или биопсийного материала после тонкоигольной аспирационной биопсии.

У 235 пациентов были доступны данные по типу локального лечения первичной опухоли. Из органосохраняющих методов лечения применяли: лучевую терапию (брахитерапия) в 35% (n=83) случаев, лазерную коагуляцию в 3% (n=7) случаев. У 62% (n=145) пациентов была выполнена энуклеация глаза.

Данные по гистологическому варианту первичной опухоли имеются у 100 (37%) пациентов. При морфологическом исследовании веретенноклеточный вариант строения опухоли диагностирован у 43 (16%) больных, эпителиоидноклеточный — у 32 (12%), смешанноклеточный вариант строения — у 25 (9%). Данные о гистологическом строении опухоли отсутствовали у 174 (63%) пациентов, что было связано с отсутствием верификации первичной опухоли при органосохраняющем лечении, когда диагноз устанавливают по клинической картине заболевания на основании результатов офтальмоскопии, ультразвукового исследования (УЗИ) и оптической когерентной томографии, а также по причине отсутствия данных в медицинской документации.

У 200 (73%) пациентов в медицинской документации указаны данные о применённых методах выявления метастатического процесса. УЗИ, основной метод диагностики метастатического процесса в печени, проведено 127 (64%) пациентам. У 39 (19%) пациентов диагноз установлен с помощью компьютерной томографии (КТ) брюшной полости с в/в контрастированием, у 17 (8%) пациентов проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) брюшной полости с в/в

контрастированием, в 11 (6%) случаях выполнено УЗИ и КТ, 6 (3%) пациентам проведена позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ).

Таким образом, из 274 пациентов, обратившихся в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с УМ у 224 пациентов зарегистрирована метастатическая форма заболевания. Однако, в связи с непригодностью первичной медицинской документации у 11 пациентов анализ данных проведен у 213 пациентов.

Медиана времени от лечения первичной опухоли до появления метастазов составила 34 мес (95% ДИ, 0-544 мес). У 3 (1,4%) пациентов метастазы присутствовали на момент выявления болезни и первичного лечения.

У 94,3% (n=201) больных были выявлены метастазы в печень. Солитарное поражение печени наблюдали у 18,3% (n=39). Помимо метастазов в печень у 7% (n=15) больных были обнаружены метастазы в лимфатических узлах, у 11% (n=24) — в легких, у 8% (n=18) — в костях, у 8% (n=16) — в мягких тканях, у 21% (n=44) — в селезенке, у 2% (n=5) — в поджелудочной железе, у 1 пациента — в головном мозге и у 1 пациента — в желудке (менее 1%) (рис. 9).



Рисунок 9. – Локализация метастазов при увеальной меланоме.

До начала терапии дополнительно были проанализированы значения активности печеночных трансаминаз (АЛТ, АСТ) и лактатдегидрогеназы (ЛДГ).

Данные представлены на рисунке 10. Референсные значения для этих показателей: АЛТ — 4-40 Ед/л, АСТ — 4-37 Ед/л, ЛДГ — 200-450 Ед/л.

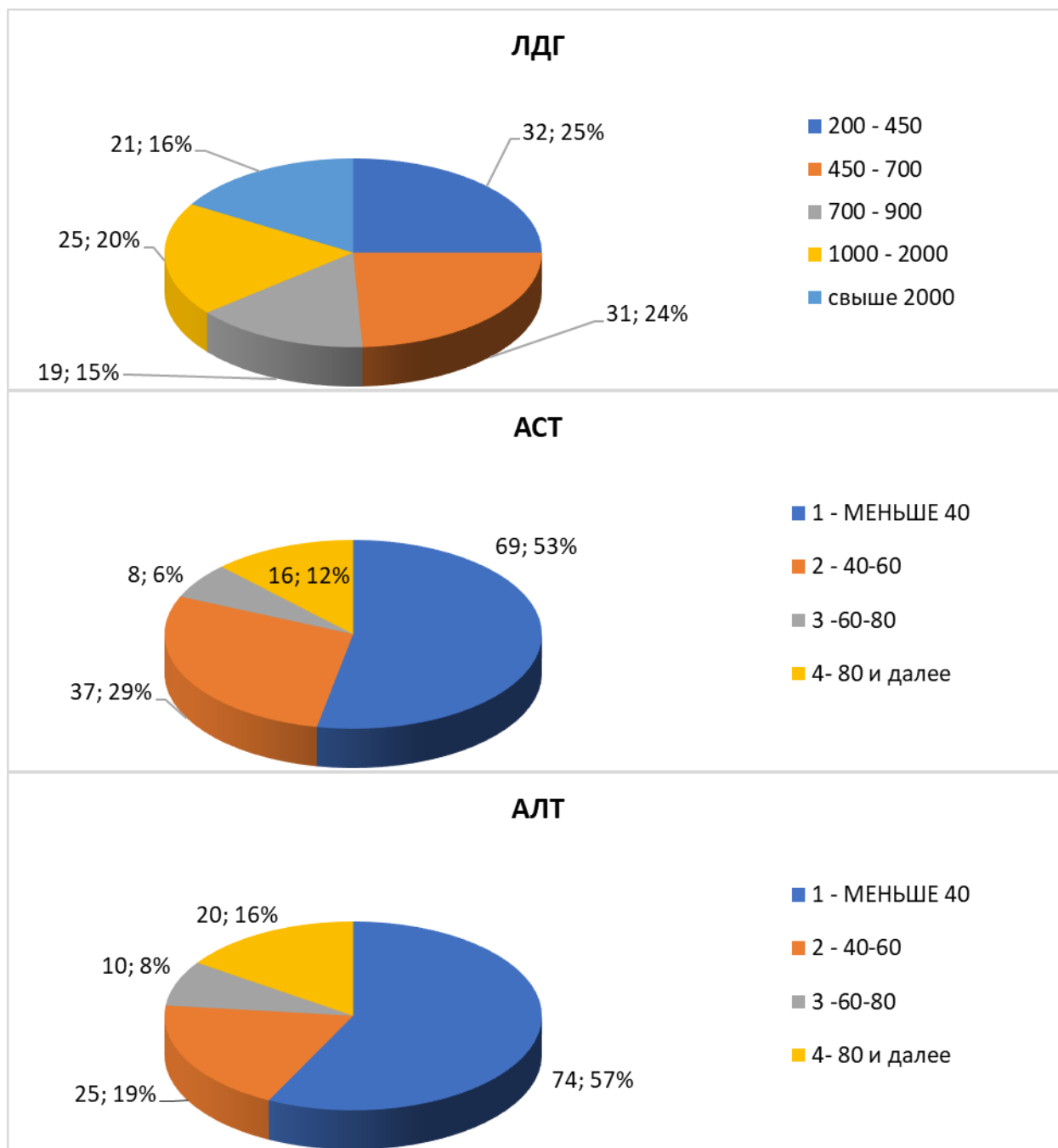


Рисунок 10. – Оценка активности печеночных трансаминаз и ЛДГ у пациентов с метастатической увеальной меланомой.

2.2. Виды лечения. Режимы терапии

У 8 (3,8%) из 213 пациентов с метастатической УМ оценка эффективности системной терапии была невозможна. В связи с плохим общим состоянием, связанным с распространенностью болезни (ECOG 3), 18 (8%) пациентам была

рекомендована паллиативная терапия. В результате, в заключительный анализ эффективности методов системного лечения вошли 187 пациентов.

Пациенты разделены на подгруппы в зависимости от вида системного лечения.

В работе проанализирована эффективность и токсичность режимов стандартной химиотерапии в первой линии.

1. Дакарбазин-содержащие режимы:

а) Дакарбазин 1000 мг/м^2 в/в капельно 1 раз в 21 день ($n=20$);

б) Дакарбазин 800 мг/м^2 , в 1-й день, цисплатин 20 мг/м^2 , с 1-го по 4-й день, винбластин $2,0 \text{ мг/м}^2$ в/в капельно с 1-го по 4-й день, перерыв между курсами 28 дней ($n=38$);

в) Дакарбазин 1000 мг/м^2 в/в капельно в 1-й день + интерферон альфа 2b 5 млн МЕ п/к с 1-го по 10-й день, перерыв между курсами 28 дней ($n=26$).

2. Паклитаксел-содержащие режимы:

а) Паклитаксел 175 мг/м^2 в/в капельно + карбоплатин АУС 5 в/в капельно, перерыв между курсами 21 день ($n=22$);

б) Паклитаксел 80 мг/м^2 в/в капельно, еженедельно ($n=7$).

3. Режимы с нитрозопроизводными мочевины:

а) Араноза 500 мг в/в с 1-го по 3-й день, перерыв между курсами 28 дней ($n=16$);

б) Мюстофоран 100 мг/м^2 в/в капельно в 1-й, 8-й и 15-й дни 1 раз в 28 дней ($n=7$).

4. Треосульфат 3500 мг/м^2 + гемцитабин 1000 мг/м^2 в 1-й и 8-й день в/в, капельно, перерыв между курсами 28 дней ($n=11$).

В работе проанализирована эффективность и токсичность иммунотерапии блокаторами иммунного ответа.

1. Ипилимуаб в дозе 3 мг/кг 1 раз в 21 день № 4 ($n=11$).

2. Пембролизумаб 2 мг/кг 1 раз в 21 день ($n=7$).

3. Ниволумаб 3 мг/кг 1 раз в 14 дней ($n=6$).

В работе также проанализирована эффективность и токсичность локальных методов лечения печени.

1. Трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ) с использованием доксорубицина в дозе 100 мг (n=1) или гемзара в дозе 1000 мг (n=7) или карбоплатина в дозе 450 мг (n=10) в первую линию терапии (n=18). В качестве эмболизирующей составляющей использовался липиодол 10 мл (масляная эмболизация).

2. Радикальное хирургическое удаление солитарных метастазов в печень (n=5) — сегментэктомия.

Локальные методы лечения проводили в лаборатории интервенционной радиологии и в хирургическом отделении № 7 (опухолей печени и поджелудочной железы) ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Описание методики ТАХЭ

Перед началом химиоэмболизации печени выполняют премедикацию промедолом. Проводят антиэметогенную терапию (ондансетрон) и антибиотикопрофилактику.

Рентгенэндоваскулярное вмешательство производят по стандартной методике. Выполняется чрескожная пункция бедренной артерии по Сельдингеру и осуществляется артериальный доступ катетерами 4-6F с последующей диагностической ангиографией через чревный ствол и верхнюю брыжеечную артерию, оценкой артериальной анатомии, локализации и количества питающих опухоль сосудов, объема поражения и состояния воротной системы. Для масляной эмболизации производят как селективную катетеризацию собственной или долевых печеночных артерий, так и суперселективную катетеризацию с использованием микрокатетерной техники. При этом, химиоэмболизат вводят дистальнее желчепузырной артерии.

В случае билобарного поражения печени сначала проводится ТАХЭ одной, максимально пораженной доли, затем через 1 мес выполняют контроль клинко-лабораторных показателей и рентгенографический контроль (КТ или МРТ с в/в

контрастированием). При отсутствии выраженного отрицательного результата в пролеченной доле, выполняется ТАХЭ второй доли печени.

В клинической практике в качестве эмболизирующего материала используют липиодол, микросферы и их комбинацию. В качестве химиопрепарата применяют доксорубин в дозе 100 мг или гемзар в дозе 1-2 г, или карбоплатин в дозе 450 мг.

Липиодол 10 мл смешивают с 5 мл контрастного вещества и с предварительно разведенным в 5 мл изотонического раствора натрия хлорида или воды для инъекций химиопрепаратом. Полученная смесь вводится дробно под рентген-контролем.

При использовании микросфер последние нагружаются разведенным химиопрепаратом, смешиваются с контрастным веществом и вводятся медленно под рентген-контролем.

Во время ТАХЭ вводят полную дозу препарата. В некоторых случаях при полной блокаде артериального кровотока дозу редуцируют.

В конце выполняют контрольную ангиографию.

2.3. Методика обследования

Оценку эффективности терапии проводили с помощью УЗИ, МРТ с в/в контрастированием, КТ с в/в контрастированием, ПЭТ-КТ с в/в контрастированием.

Эффект лечения оценивали после 2 курсов системной химиотерапии и через 1-1,5 мес после процедуры химиоэмболизации печени. После хирургического вмешательства оценку эффекта проводили через 1 мес. Для оценки эффективности были использованы критерии ВОЗ, согласно которым под объективным лечебным эффектом подразумевается полная и частичная регрессия опухоли:

— полный эффект (ПЭ) в случае исчезновения всех опухолевых очагов на срок не менее 4 нед при отсутствии появления новых;

— частичный эффект (ЧЭ) в случае уменьшения размера контрольных опухолевых очагов на 50% и более при отсутствии прогрессирования других проявлений болезни в течение не менее 4 нед;

— стабилизация в случае уменьшения размера контрольных очагов менее чем на 50% или увеличения не более чем на 25% в течение не менее 4 нед при условии отсутствия появления любых новых очагов;

— прогрессирование в случае увеличения размера контрольных очагов на 25% и более или появления новых опухолевых очагов.

В каждой лечебной группе и подгруппе проанализированы следующие параметры.

Продолжительность жизни без прогрессирования от момента лечения первичной опухоли до момента первого прогрессирования, мес.

Продолжительность жизни без прогрессирования от момента начала терапии до прогрессирования, мес.

Общая продолжительность жизни (от момента постановки диагноза до смерти), мес.

Общая продолжительность жизни (от момента начала системного лечения до смерти),мес.

Токсичность лечения оценивали с помощью шкалы токсичности NCI-CTC версия 3.0.

2.4. Молекулярно-генетическое исследование

У 10 (20%) из 50 больных с первичной УМ опухолевый материал получен в результате тонкоигольной аспирационной биопсии (ТИАБ) первичной опухоли, которую выполняли в отделе офтальмоонкологии и радиологии ФГАУ «НМИЦ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, г. Москва. Для дальнейшего исследования материал направляли в патоморфологическое отделение ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. У 6 (60%) из 10 пациентов была выявлена моносомия хромосомы 3. Для определения наличия/отсутствия генетических нарушений

(определение моносомии хромосомы 3), материал был исследован с помощью FISH-реакции с использованием флуоресцентного зонда Uro Vysion Bladder Cancer (Uro Vysion Kit Abbott Molecular Inc, США). Исследование проводилось на парафиновых срезах и мазках-отпечатках. Оптимальная толщина срезов составляла 4 мкм. Методика проведения парафиновых срезов и мазков-отпечатков занимала 2 дня. Оценку результатов реакции проводили на интерфазных ядрах опухолевых клеток с помощью флуоресцентного микроскопа Axioscop 2 Plus (CarlZeiss, Германия). Кроме того, в отделе молекулярной онкологии лаборатории «Евроген» г. Москва у 4 (40%) из 10 пациентов на образце первичной опухоли, полученном с помощью ТИАБ, проведено исследование панели молекулярно-генетических маркеров: уровень экспрессии белка VAP1, мутации в генах *EIF1AX* (экзоны 1 и 2), *SF3B1* (экзон 14). Анализ на мутации в генах *EIF1AX* (экзоны 1 и 2), *SF3B1* (экзон 14) проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с последующим секвенированием продуктов ПЦР. Уровень экспрессии белка VAP1 оценивали иммуноцитохимическим методом с использованием моноклонального антитела С-4 (Santa Cruz Biotechnology, США).

В образцах метастазов УМ были определены мутации в генах *BRAF*, *C-KIT*, *GNAQ*, *GNA11*. Исследование выполнено в лаборатории онкогеномики ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России (под руководством доктора биологических наук, профессора Н.Н. Мазуренко) на парафиновых блоках с применением праймеров к экзонам с последующей очисткой продуктов ПЦР и их прямым секвенированием.

2.5. Статистический анализ

Статистический анализ проводили с использованием программ Microsoft Excel 2010, SPSS 21.

Продолжительность жизни и время до прогрессирования оценивали с помощью метода Каплана-Майера и сравнивали по лог-ранговому тесту. Для проверки достоверности различий значений признаков в группах использовали

тесты «хи-квадрат» и точный критерий Фишера. Различия считали статистически достоверными при $p < 0,05$. Корреляция проводилась с помощью коэффициента корреляции Пирсона и коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Для оценки независимости признаков и расчета сравнительного риска (HR) использовали модель пропорционального регрессионного анализа Кокса.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Химиотерапевтическое лечение метастатической увеальной меланомы (первая линия терапии)

3.1.1. Дакарбазин-содержащие режимы химиотерапии

84 пациента с метастатической УМ получили химиотерапию с включением дакарбазина в первую линию (табл. 8). Из них 45% (n=38) мужчин, 55% (n=46) женщин. Энуклеация первичной опухоли проведена 51 (61%) пациенту, 30 (n=36%) пациентов получили лучевую терапию, и 3 (3%) пациента получили лазерную терапию. Средний возраст на момент начала лечения первичной опухоли составил 51,1 лет (от 15 до 88 лет; 95% ДИ 49,4–52,8). Самой частой локализацией первичной опухоли была хориоидея, что составило 93% (n=78) пациентов. Остальные 7% (n=6) были представлены меланомой радужки и цилиарного тела. Как видно из таблицы 9, у пациентов, получивших ПХТ по схеме CVD (n=38), зафиксирована изначально более высокая активность ЛДГ: у 13 (34%) 38 пациентов — свыше 700 Ед/л, причем у 11 (30%) пациентов — свыше 1000 Ед/л, по сравнению с группой пациентов, получивших дакарбазин в монорежиме (n=20) и дакарбазин с интерфероном (n=26), у которых повышение активности ЛДГ наблюдали в 15% и 23% случаев, соответственно.

Гистологический тип первичной опухоли был определен у 40% (n=33) пациентов. Наиболее частым гистологическим вариантом опухоли был эпителиоидноклеточный (12 (14,2%)) (табл. 10).

Медиана времени от постановки первичного диагноза до появления метастазов составила 36 мес (95% ДИ 29-50 мес). Медиана времени до прогрессирования от начала терапии составила 2 мес (95% ДИ 2-4 мес). Медиана общей продолжительности жизни от момента выявления первичной опухоли составила 44 мес (95% ДИ 25-63 мес).

Таблица 8. – Общая характеристика больных, получивших дакарбазин в монорежиме или комбинации с его включением.

Параметр	Группа больных, получивших дакарбазин в монорежиме (n=20), абс. (%)	Группа больных, получивших CVD (n=38), абс. (%)	Группа больных, получивших Дакарбазин + интерферон (n=26), абс. (%)
Пол			
Мужской	6 (30%)	14 (37%)	18 (69%)
Женский	14 (70%)	24 (63%)	8 (31%)
Возраст			
<30 лет	1 (5%)	3 (8%)	2 (8%)
31-40 лет	2 (10%)	5 (13%)	1 (4%)
41-50 лет	4 (20%)	5 (13%)	6 (23%)
51-60 лет	6 (30%)	14 (37%)	10 (38%)
61-70 лет	4 (20%)	8 (21%)	7 (27%)
≥71 лет	3 (15%)	3 (8%)	0
Локализация первичной опухоли			
Хориоидея	17 (85%)	35 (92%)	26 (100%)
Цилиарное тело	1 (5%)	1 (3%)	0
Радужка	2(10%)	0	0
Смешанная	0	2 (5%)	0
Неизвестно	0	0	0
Общее состояние			
ЕСОГ 0-1	20 (100%)	38 (100%)	26 (100%)
Метод лечения первичной опухоли			
Энуклеация	16 (80%)	19(50%)	17 (65%)
Лучевая терапия	4 (20%)	18 (47%)	9 (35%)
Лазерная фотокоагуляция	0	1 (3%)	0

Таблица 9. – Оценка распространенности метастатической болезни.

Параметр	Группа больных, получивших дакарбазин в монорежиме (n=20), абс. (%)	Группа больных, получивших CVD (n=38), абс. (%)	Группа больных, получивших Дакарбазин + интерферон (n=26), абс. (%)
Только печень	13 (65%)	18 (47%)	18 (69%)
Печень+ другие органы	7 (35%)	11 (29%)	8 (31%)
Другие органы (кроме печени)	0	9 (24%)	0
Печеночные ферменты*:			
ЛДГ (200-450 Ед/л)			
200-450	2 (10%)	3 (8%)	12 (46%)
450-700	1 (5%)	3 (8%)	6 (23%)
700-900	0	2 (5%)	0
1000-2000	2 (10%)	7 (18%)	0
Свыше 2000	1 (5%)	4 (11%)	0
АСТ (4-37 Ед/л)			
Меньше 40	3 (15%)	11 (29%)	7 (27%)
40-60	1 (5%)	6 (16%)	4 (15%)
60-80	1 (5%)	2 (5%)	0
Свыше 80	1 (5%)	0 (0%)	2 (8%)
АЛТ (4-40 Ед/л)			
Меньше 40	3 (15%)	12 (32%)	8 (31%)
40-60	1 (5%)	5 (13%)	3 (12%)
60-80	1 (5%)	1 (3%)	0
Свыше 80	1 (5%)	1 (3%)	2 (8%)

* данные доступны не у всех пациентов.

Таблица 10. – Морфологическая характеристика первичной опухоли в группе пациентов, получивших дакарбазин-содержащие режимы.

Гистологический вариант строения первичной опухоли	Группа больных, получивших дакарбазин в монорежиме (n=20), абс. (%)	Группа больных, получивших CVD (n=38), абс. (%)	Группа больных, получивших Дакарбазин + интерферон (n=26), абс. (%)
Веретеноклеточный	2 (10%)	2 (5%)	5 (19%)
Эпителиоидноклеточный	2 (10%)	7 (18%)	3 (12%)
Смешанный	4 (20%)	5 (13%)	0
Нет данных	12 (60%)	24 (63%)	18 (69%)

Всем пациентам химиотерапию проводили до прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности. Оценка эффективности лечения проводилась после 2 циклов химиотерапии.

Результаты применения дакарбазина в монорежиме

В группе пациентов, которые получали дакарбазин в монорежиме (n=20) не было зарегистрировано объективных ответов на лечение. Стабилизация была зарегистрирована у 7 (35%) пациентов (после 2 курсов химиотерапии). У 1 (5%) из 7 пациентов длительность стабилизации составила более 4 мес. Прогрессирование заболевания зарегистрировано у 13 (65%) пациентов (табл. 11). Медиана времени до прогрессирования от момента начала терапии составила 6 мес (95% ДИ 2-13 мес). Медиана общей продолжительности жизни — 14 мес (95% ДИ 3-55 мес).

Таблица 11. – Эффективность первой линии химиотерапии метастатической увеальной меланомы по схеме: Дакарбазин 1000 мг/м² в/в капельно, 1 раз в 21 день (n=20).

Эффективность	Число больных, абс. (%)
Полный ответ	0
Частичный ответ	0
Стабилизация	7 (35%)
Прогрессирование	13 (65%)

Из 13 пациентов, у которых было зарегистрировано прогрессирование заболевания, 5 (38,5%) пациентам в связи с ухудшением общего состояния после 2 курсов химиотерапии было предложено симптоматическое лечение, 8 (61,5%) пациентам была проведена вторая линия химиотерапии.

Из побочных эффектов у 2 (10%) пациентов была зарегистрирована тромбоцитопения 3 ст., у 1 (5%) пациента развилась нейтропения 2 ст. Редукция дозы дакарбазина на 25% была проведена у 1 (5%) пациента.

Результаты применения комбинации дакарбазина, цисплатина и винбластина

В данной группе (n=38) не было зарегистрировано объективных ответов на лечение. Стабилизация отмечена у 7 (18%) пациентов, из них у 2 (29%) пациентов проведено более 6 курсов. Прогрессирование заболевания зарегистрировано у 31 (81%) пациента (табл. 12). Медиана времени до прогрессирования составила 2 мес (95% ДИ 2-3 мес.). Медиана общей продолжительности жизни от начала химиотерапии — 4 мес (95% ДИ 3-8 мес).

Таблица 12. – Эффективность терапии первой линии химиотерапии метастатической увеальной меланомы по схеме CVD (n=38).

Эффективность	Число больных, абс. (%)
Полный ответ	0 (0%)
Частичный ответ	0 (0%)
Стабилизация	7 (18%)
Прогрессирование	31 (82%)

Прогрессирование заболевания у 31 пациента наблюдали в следующие сроки: после 1 курса ПХТ — у 8 (26%) пациентов, после 2 курсов ПХТ — у 23 (74%). Симптоматическая терапия предложена 6 (19,3%) пациентам. Вторая линия терапии (локорегionalная терапия по поводу изолированного метастатического поражения печени/химиотерапия) была проведена 25 (80,7%) пациентам.

Токсичность была отмечена у всех 38 (100%) пациентов уже после проведения 1 курса ПХТ (табл. 13). Редукция дозы на 25% потребовалась 23 (60,5%) пациентам.

Таблица 13. – Токсичность после 1 курса ПХТ по схеме CVD (СТС АЕ).

	1-я степень	2-я степень	3-я степень	4-я степень
Анемия	0	1 (3%)	8 (21%)	
Нейтропения	0	10 (26%)	6 (16%)	1 (3%)
Тромбоцитопения	0	6 (16%)	4 (11%)	0
Тошнота	0	4 (11%)	0	0
Общая слабость	12 (32%)	10 (26%)	0	0
Рвота	6 (16%)	1 (3%)	0	0
Фебрильная нейтропения	0	0	5 (13%)	0

Результаты применения комбинации дакарбазина с интерфероном альфа 2b

В данной группе химиоиммунотерапии не было получено объективных ответов. У 9 (35%) пациентов была достигнута стабилизация заболевания. У 17 (65%) пациентов зарегистрировано прогрессирование заболевания (табл. 14). Медиана времени до прогрессирования составила 4 мес (95% ДИ 0-6 мес). Медиана общей продолжительности жизни от начала химиотерапии составила 25 мес (95% ДИ 3-101 мес).

Таблица 14. – Эффективность химиоиммунотерапии по схеме: дакарбазин 1000 мг/м² в/в капельно в 1-й день + интерферон альфа 2b 5 млн МЕ п/к с 1-го по 10-й день (n=26).

Эффективность	Число больных, абс. (%)
Полный ответ	0 (0%)
Частичный ответ	0 (0%)
Стабилизация	9 (35%)
Прогрессирование	17 (65%)

У 12 (70,5%) пациентов прогрессирование заболевания было отмечено уже после 1 курса химиоиммунотерапии. Все 17 (100%) пациентов с прогрессированием были переведены на 2-ю линию терапии.

В данной группе гематологическая токсичность не зарегистрирована. У 8 (31%) пациентов наблюдали лихорадку 1-й степени, у 3 (11,5%) пациентов возникла общая слабость 1-й степени и у 3 (11,5%) пациентов тошнота 1-й степени.

При сравнении результатов лечения в трёх терапевтических группах с включением дакарбазина было продемонстрировано увеличение общей продолжительности жизни в группе больных, получавших химиоиммунотерапию дакарбазином в комбинации с интерфероном альфа 2b. Медиана общей продолжительности жизни этих больных составила 25 мес (95% ДИ 3-101 мес). Возможно, это связано с тем, что в данную группу входили пациенты с минимальной распространенностью болезни. Как видно на рисунке 11,

безрецидивная выживаемость пациентов с уровнем ЛДГ выше 700 Ед/л (норма менее 450 Ед/л), получавших в первую линию дакарбазин-содержащие режимы химиотерапии, была ниже, чем у пациентов с уровнем ЛДГ менее 700 Ед/л. Различия были статистически достоверными ($p=0,03$).

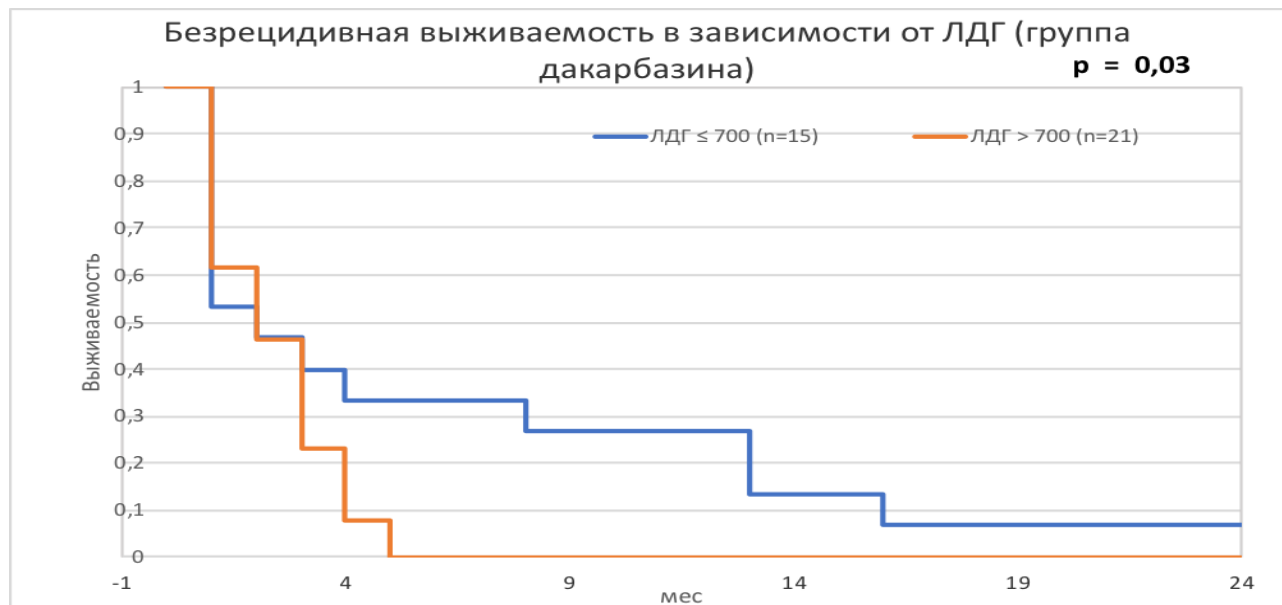


Рисунок 11. – Безрецидивная выживаемость в зависимости от уровня ЛДГ.

3.1.2 Паклитаксел-содержащие режимы химиотерапии

Общая характеристика пациентов представлена в таблице 15. Паклитаксел-содержащие режимы химиотерапии в первую линию получали 29 пациентов с метастатической УМ. Из них 28% ($n=8$) мужчин, 72% ($n=21$) женщин. Наиболее частой локализацией первичной опухоли была хориоидея: у 86% пациентов ($n=25$).

В таблице 16 представлена распространенность метастатического процесса. У 60% пациентов ($n=13$), получивших лечение по схеме паклитаксел + карбоплатин уровень ЛДГ превышал 700 Ед/л, в сравнении с группой пациентов, получивших паклитаксел в монорежиме, где уровень ЛДГ свыше 700 Ед/л отмечен у 28% пациентов ($n=2$).

Медиана времени от постановки первичного диагноза до появления метастазов составила 34 мес (95% ДИ 12-58 мес). Медиана времени до прогрессирования от начала терапии составила 2 мес (95% ДИ 2-3 мес). Медиана

общей продолжительности жизни от момента выявления первичной опухоли составила 42 мес (95%ДИ 28-64 мес).

Наиболее частый гистологический вариант первичной опухоли — эпителиоидноклеточный (38% (n=11)) (табл. 17).

Таблица 15. – Общая характеристика пациентов, получивших схемы лечения на основе паклитаксела.

Параметр	Группа больных, получивших паклитаксел в монорежиме (n=7), абс. (%)	Группа больных, получивших паклитаксел в комбинации с карбоплатином (n=22), абс. (%)
Пол:		
Мужчин	2 (29%)	6 (27%)
Женщин	5 (71%)	16 (72%)
Возраст		
< 30 лет	0 (0%)	1 (5%)
31-40 лет	1 (14%)	5 (23%)
41-50 лет	0	4 (18%)
51-60 лет	0	2 (9%)
61-70 лет	5 (71%)	10 (45%)
≥ 60 лет	1 (14%)	0
Локализация первичной опухоли		
Хориоидея	6 (86%)	19 (86%)
Цилиарное тело	0	1 (5%)
Радужка	1 (14%)	2 (9%)
Смешанная	0	0
Неизвестно	0	0
Общее состояние: ECOG 0-2	(100,0%)	(100, 0%)
Лечение первичной опухоли:		
Энуклеация	4 (57%)	15 (68%)
Лучевая терапия	3 (43%)	6 (27%)
Лазерная фотокоагуляция	0	1 (5%)

Таблица 16. – Оценка распространенности заболевания в группе пациентов, получивших режимы на основе паклитаксела.

Параметр	Группа пациентов, получивших паклитаксел в монорежиме (n=7), абс. (%)	Группа пациентов, получивших паклитаксел в комбинации с карбоплатином (n=22), абс. (%)
Только печень	6 (86%)	14 (64%)
Печень+ другие органы	1 (14%)	8 (36%)
Другие органы (кроме печени)	0	0
Печеночные ферменты:		
ЛДГ (200-450 Ед/л)		
200-450	2 (28%)	7 (32%)
450-700	3 (42%)	2 (9%)
700-900	2 (28%)	5 (22%)
1000-2000	0	5 (22%)
свыше 2000	0	3 (14%)
АЛТ (4-40 Ед/л)		
Меньше 40	5 (71%)	11(50%)
40-60	0 (0%)	3(14%)
60-80	2 (29%)	0
Свыше 80	0	6(27%)
АСТ (4-37 Ед/л)		
Меньше 40	3 (43%)	13 (59%)
40-60	4 (57%)	6 (27%)
60-80	0	3 (14%)
Свыше 80	0	0

Таблица 17. – Морфологическая характеристика первичной опухоли в группе пациентов, получивших паклитаксел-содержащие режимы химиотерапии.

Гистологический вариант строения первичной опухоли	Группа пациентов, получивших паклитаксел в монорежиме (n=7), абс. (%)	Группа пациентов, получивших паклитаксел в комбинации с карбоплатином (n=22), абс. (%)
Веретенноклеточный	1 (14%)	4 (18%)
Эпителиоидноклеточный	2 (29%)	9 (41%)
Смешанный	1 (14%)	2 (9%)
Нет данных	3 (43%)	7 (32%)

Результаты применения паклитаксела в монорежиме

Результаты применения паклитаксела в монорежиме представлены в таблице 18. В группе пациентов, получивших лечение по схеме паклитаксел 80 мг/м² в/в еженедельно не было зарегистрировано ни одного ЧО или ПО. У всех 7 пациентов (100%) диагностировано прогрессирование заболевания. При этом, 3 (42,8%) пациентам в качестве 2-й линии терапии была выполнена химиоэмболизация печени, 3 (42,8%) пациента были переведены на симптоматическую терапию в связи с ухудшением общего самочувствия, связанным с распространенностью метастатической болезни. Только 1 (14,2%) из 7 пациентов получил вторую линию химиотерапии. Медиана продолжительности жизни от момента начала терапии до прогрессирования составила 2 мес (95% ДИ – 2-3 мес). Медиана общей продолжительности жизни составила 9 мес (95% ДИ 4-14 мес).

Таблица 18. – Эффективность химиотерапии по схеме: паклитаксел 80 мг/м² в/в еженедельно (n=7).

Эффективность	Число больных, абс. (%)
Полный ответ	0 (0%)
Частичный ответ	0 (0%)
Стабилизация	0 (0%)
Прогрессирование	7 (100%)

Из побочных эффектов лечения у 1 пациентки была зарегистрирована периферическая нейропатия 2-й степени по СТС АЕ, у 1-й пациентки — тошнота 3-й степени по СТС АЕ.

Результаты применения комбинации паклитаксела с карбоплатином

Из 22 пациентов, получивших комбинацию паклитаксела и карбоплатина, у 9 (41%) пациентов достигнута стабилизация заболевания. Прогрессирование заболевания зарегистрировано у 13 (59%) пациентов (таблица 19).

Таблица 19. Эффективность полихимиотерапии по схеме паклитаксел + карбоплатин (n=22).

Эффективность	Число больных, абс. (%)
Полный ответ	0
Частичный ответ	0
Стабилизация	9 (41%)
Прогрессирование	13 (59%)

Медиана времени до прогрессирования составила 2 мес (95% ДИ 2-3 мес). Медиана общей продолжительности жизни составила 10 мес (95% ДИ 5-71 мес).

Симптоматическая терапия после двух курсов полихимиотерапии была предложена 9 (69,2%) из 13 пациентов с прогрессированием в связи с ухудшением

общего самочувствия. Вторая линия химиотерапии проведена только 4 (30,8%) пациентам.

На фоне комбинированной химиотерапии паклитакселом и карбоплатином у 4 пациентов была зарегистрирована периферическая нейропатия 1-й степени по СТС АЕ, у 2 пациентов отмечена анемия 1-й степени по СТС АЕ.

Достоверных различий в показателях общей и безрецидивной выживаемости между группами пациентов, получавших паклитаксел в монорежиме и паклитаксел в комбинации с карбоплатином, не получено.

3.1.3 Режимы химиотерапии, содержащие нитрозопроизводные мочевины (араноза и фотемустин)

В данную группу было включено 23 пациента (табл. 20), 48% мужчин (n=11) и 52% женщин (n=12).

Методы лечения первичной опухоли включали энуклеацию глаза в 65% случаев (n=15), лучевую терапию в 30% случаев (n=7) и лазерную деструкцию первичной опухоли в 4% случаев (n=1).

В таблице 21 представлена оценка распространенности процесса. У 7 (44%) из 16 пациентов, получивших лечение по схеме араноза, уровень ЛДГ до лечения составил свыше 700 Ед/л. При этом, в группе мюстофорана (n=7) такая активность ЛДГ выявлена только у 1 (14%) пациента.

Самой частой локализацией первичной опухоли была хориоидея: у 19 (86%) пациентов. Наиболее частый гистологический вариант строения первичной опухоли, эпителиоидноклеточный, диагностирован у 4 (17%) больных (табл. 22).

Медиана времени от постановки первичного диагноза до появления метастазов составила 34 мес (95% ДИ 12–58 мес). Медиана времени до прогрессирования от начала терапии составила 3 мес (95% ДИ 2–15 мес). Медиана общей продолжительности жизни от момента выявления первичной опухоли составила 48 мес (95% ДИ 22–62 мес).

Все больные характеризовались удовлетворительным общим состоянием, оценка по шкале ECOG 0–2.

Таблица 20. – Общая характеристика пациентов, получивших лечебные режимы на основе производных нитрозомочевины.

Параметр	Группа больных получивших мюстофоран (n=7), абс.(%)	Группа пациентов получивших аранозу (n=16), абс. (%)
Пол:		
Мужчин	4 (57%)	7 (44%)
Женщин	3 (43%)	9 (56%)
Возраст		
<30 лет	0	0
31–40 лет	0	2 (12%)
41–50 лет	2 (29%)	1 (6%)
51–60 лет	2 (29%)	6 (37%)
61–70 лет	3 (43%)	6 (37%)
≥60 лет	0	1 (6%)
Средний возраст		
Локализация первичной опухоли		
Хориоидея	2 (100%)	12 (75%)
Цилиарное тело	0	2 (12%)
Радужка	0	2 (12%)
Смешанная	0	0
Неизвестно	0	0
Общее состояние: ECOG 0–2	7 (100%)	16 (100%)
Первичное лечение в офтальмологических клиниках:		
Энуклеация	3 (43%)	12 (75%)
Лучевая терапия	4 (57%)	3 (19%)
Лазерная фотокоагуляция	0	1 (6%)

Таблица 21. – Оценка распространенности заболевания среди пациентов, получивших лечебные режимы на основе производных нитрозомочевины.

Параметр	Группа больных получивших мюстофоран (n=7), абс.(%)	Группа пациентов получивших аранозу (n=16), абс. (%)
Только печень	5 (71%)	12 (75%)
Печень+ другие органы	2 (29%)	4 (25%)
Другие органы (кроме печени)	0	0
Печеночные ферменты:		
ЛДГ (200-450 Ед/л)		
200-450	0	4 (25%)
450-700	2 (29%)	1 (6%)
700-900	1 (14%)	2 (12%)
1000-2000	0	2 (12%)
свыше 2000	0	3 (19%)
АЛТ (4-40 Ед/л)		
Меньше 40	3 (43%)	6 (37%)
40-60	0	2 (12%)
60-80	0	2 (12%)
Свыше 80	0	2 (12%)
АСТ (4-37 Ед/л)		
Меньше 40	3 (43%)	5 (31%)
40-60	0	4 (25%)
60-80	0	1 (6%)
Свыше 80	0	2 (10%)

Таблица 22. – Патоморфологическая и молекулярно-генетическая характеристика пациентов, получивших режимы на основе производных нитрозомочевины.

Гистологический вариант строения первичной опухоли:	Группа больных получивших мюстофоран (n=7), абс.(%)	Группа пациентов получивших аранозу (n=16), абс. (%)
Веретеночлечный	1 (14%)	2 (12%)
Эпителиоидночлечный	1 (14%)	3 (19%)
Смешанный	1 (14%)	2 (12%)
Нет данных	4 (57%)	9 (56%)

Оценка эффективности и токсичности химиотерапии мюстофораном

Семь пациентов с метастатической УМ в первую линию получили химиотерапию мюстофораном. В данной подгруппе у 1 (14,2%) пациента зарегистрирована стабилизация процесса, у 6 (86%) пациентов — прогрессирование заболевания (табл. 23). Медиана времени до прогрессирования (от момента начала терапии до появления метастатического процесса) составила 3 мес. (95% ДИ 2–18 мес). Медиана общей продолжительности жизни составила 10 мес (95% ДИ 2–73 мес).

Таблица 23. – Эффективность химиотерапии фотемустинном (n=7).

Эффективность	Число больных, абс. (%)
Объективный ответ	0
Полный ответ	0
Частичный ответ	0
Стабилизация	1 (14%)
Прогрессирование	6 (86%)

Из 6 больных, у которых было подтверждено прогрессирование на фоне первой линии химиотерапии мюстофораном, 3 (50%) пациентам было рекомендовано симптоматическое лечение, 3 (50%) пациентам проведена вторая линия химиотерапии.

На фоне первой линии химиотерапии мюстофораном у 5 (71,4%) пациентов была отмечена тромбоцитопения 4-й степени по СТС АЕ.

Оценка эффективности и токсичности химиотерапии аранозой

Объективного ответа в данной группе не получено. Прогрессирование заболевания зарегистрировано у 13 (81%) пациентов, у 3 (19%) пациентов была достигнута стабилизация (табл. 24). Медиана времени до прогрессирования составила 2 мес (95% ДИ 2–11 мес). Медиана общей продолжительности жизни составила 13 мес (95% ДИ 5–63 мес).

Таблица 24. – Эффективность химиотерапии аранозой (n=16).

Эффективность	Число больных (%)
Объективный ответ	0
Полный ответ	0
Частичный ответ	0
Стабилизация	3 (19%)
Прогрессирование	13 (81%)

Из 13 пациентов прогрессирование заболевание уже после 1 курса химиотерапии диагностировано у 3 (23%) больных. При этом, 10 (77%) была предложена вторая линия терапии.

Среди побочных эффектов у 1 (6%) пациента была зарегистрирована тромбоцитопения 3-й степени, у 1 (6%) пациента — лейкопения 2 степени по СТС АЕ.

При сравнении пациентов с химиотерапией препаратами нитрозомочевины общая выживаемость оказалась выше в подгруппе аранозы: 13 мес (95% ДИ 5–63 мес.). Однако, данное различие было статистически недостоверным ($p=0,3$).

3.1.4 Химиотерапия гемцитабином и треосульфатом

11 пациентов с метастатической УМ получили первую линию химиотерапии по схеме гемцитабин + треосульфат. Из них 9% мужчин ($n=1$), 91% женщин ($n=10$). Лечение первичной опухоли включало в себя энуклеацию глаза в 36% случаев ($n=4$), лучевую терапию в 55% случаев ($n=6$) и лазерную деструкцию опухоли в 9% случаев ($n=1$).

У всех 11 пациентов первичная опухоль локализовалась в хориоидее.

Наиболее частым гистологическим вариантом первичной опухоли был смешанноклеточный: у 6 (55% ($n=$)).

У всех пациентов метастазы локализовались в печени. Общее состояние пациентов соответствовало ECOG 0-1.

Стабилизация была достигнута у 5 (45%) пациентов. Прогрессирование заболевания зарегистрировано у 6 (55%) больных (таблица 25).

Медиана времени от постановки первичного диагноза до появления метастазов составила 36 мес (95% ДИ 12–53 мес.). Медиана времени до прогрессирования от начала терапии составила 3 мес (95% ДИ 0–19 мес). Медиана общей продолжительности жизни от момента начала терапии не достигнута, поскольку пациенты на момент анализа данных живы.

Токсичность химиотерапии по схеме гемцитабин + треосульфат была следующей: у 2 (18%) пациентов наблюдалась кожная токсичность в виде локальной папулезной сыпи, у 1 (9%) пациента диагностирована тромбоцитопения 2-й степени.

Таблица 25. – Эффективность химиотерапии гемцитабином в комбинации с треосульфаном (n=11).

Эффективность	Число больных, абс. (%)
Объективный ответ	0 (0%)
Полный ответ	0 (0%)
Частичный ответ	0 (0%)
Стабилизация	5 (45%)
Прогрессирование	6 (55%)

Клинический случай №1

Пациентка К., 21.03.1935 г.р.

Диагноз: Первично-множественная злокачественная опухоль: 1) Рак поджелудочной железы. Состояние после хирургического лечения в 2000 г. 2) Меланома хориоидеи. Состояние после энуклеации в 2002 г. Прогрессирование заболевания (июнь 2013 г.): метастазы в легкие и печень.

Гистологическое заключение: 24745 от 02.07.2013: в готовых препаратах фрагменты глазного яблока, в сетчатке определяются разрастания веретеноклеточной пигментосодержащей меланомы. Прорастания в зрительный нерв нет.

Молекулярно-генетическое исследование: методом ПЦР с последующим секвенированием обнаружена мутация в экзоне 5 гена GNAQ (замена Q209-L).

При плановом обследовании (данные КТ органов грудной клетки и брюшной полости с в/в контрастированием от июня 2013 г.) выявлено:

Печень:

S6 – 0,7 см

Легкие:

S4 – 0,6 см

S8-9 – 0,55–0,6 и 0,55 см

S10 – 0,5 см

S8 – 0,6×0,7 см

С 31.07.2013 по 02.12.2013 проведено 6 курсов химиотерапии по схеме дакарбазин 1000 мг/м². После 6 курсов в связи со стабилизацией процесса лечение было остановлено и рекомендовано динамическое наблюдение 1 раз в 2 мес. Зарегистрирована стабилизация сроком в 15 мес. При контрольном обследовании (КТ органов грудной клетки и брюшной полости с в/в контрастированием от 11.03.2015) выявлено:

Таргетные очаги:

Печень:

S6 – 1,5×1,4 см

Легкие:

S4 – 0,6 см.,

S8-9 – 0,8 см и 0,7 см

S10 – 0,5 см

S8 – 0,6×0,7 см

С 19.03.2015 по 21.05.2015 проведено еще 4 курса химиотерапии по схеме дакарбазин 1000 мг/м². От июня 2015 г. диагностирован продолженный рост метастатических очагов.

16.06.2015 выполнена повторная оценка динамики:

Печень:

S6 – 1,5×1,4 см

S8 – до 1 см (подозрение на метастаз)

Легкие:

S4 – 0,67 см.,

S8-9 – 1,05 и 0,85 см

S10 – 0,5 см

*S8 – 0,6*0,7 см*

18.06.2015, 16.07.2015 проведена 2-я линия ПХТ по схеме паклитаксел 175 мг/м² + карбоплатин АUC 5. С учетом полученной стабилизации после 6 курсов ПХТ 2-й линии пациентка была переведена на динамическое наблюдение.

На сегодняшний день пациентка жива, находится под динамическим наблюдением и продолжает регулярно обследоваться в НМИЦ онкологии им.Н.Н. Блохина МЗ РФ. Дата последнего контакта — декабрь 2018 г.

3.2. Локорегиональное лечение метастатической увеальной меланомы (первая линия терапии)

3.2.1 Трансартериальная химиоэмболизация

18 пациентам с метастатической УМ в первую линию терапии была проведена ТАХЭ (общая характеристика пациентов представлена в таблице 26). Из них 22% мужчин (n=4), 78% женщин (n=14). Методы лечения первичной опухоли включали энуклеацию глаза в 44% случаев (n=8), лучевую терапию в 56% случаев (n=10). Гистологическая структура первичной опухоли была известна только у 7 (39%) пациентов: веретенноклеточный вариант был у 3 пациентов, на эпителиоидноклеточный и смешанный типы приходилось по 2 пациента (табл. 28).

Средний возраст пациентов на момент выявления первичной опухоли составил 53,6 лет (95% ДИ 47,8–59,4 мес). Медиана времени от постановки первичного диагноза до появления метастазов составила 38 мес (95% ДИ 29–69 мес).

В таблице 28 представлена оценка распространенности метастатического процесса. Во всех группах наблюдалось преимущественно изолированное поражение печени с множественными билобарными метастатическими очагами. У 3 (16,6%) пациентов уровень ЛДГ превышал 700 Ед/л (табл. 27).

На фоне химиоэмболизации не было зарегистрировано ни одного частичного или полного ответа. В подгруппе карбоплатина стабилизация заболевания достигнута у 7 (70%) из 10 пациентов, в подгруппе гемзара у 2 (28,5%) из 7 пациентов.

Медиана времени до прогрессирования от начала терапии составила 3 мес (95% ДИ 2–6 мес). Медиана общей продолжительности жизни с момента начала лечения составила 16 мес (95% ДИ 7–29 мес)

Таблица 26. – Общая характеристика больных, которым проводилась химиоэмболизация печени.

Параметр	Группа больных, получивших доксорубицин (n=1), абс. (%)	Группа больных, получивших гемзар (n=7), абс. (%)	Группа больных, получивших карбоплатин (n=10), абс. (%)
Пол			
Мужской	0	1 (14%)	3 (30%)
Женский	1 (100%)	6 (86%)	7 (70%)
Возраст			
<30 лет	0	0	0
31–40 лет	0	0	1 (10%)
41–50 лет	0	0	2 (20%)
51–60 лет	0	3 (43%)	4 (40%)
61–70 лет	1 (100%)	4 (57%)	3 (30%)
≥71 года	0	0	0
Локализация первичной опухоли			
Хориоидея	1 (100%)	7 (100%)	10 (100%)
Цилиарное тело	0	0	0
Радужка	0	0	0
Смешанная	0	0	0
Неизвестно	0	0	0
Лечение первичной опухоли			
Энуклеация	0	2 (29%)	6 (60%)
Лучевая терапия	1 (100%)	5 (71%)	4 (40%)
Лазерная фотокоагуляция	0	0	0

Таблица 27. – Оценка распространенности метастатического процесса среди пациентов, получивших химиоэмболизацию печени.

Характеристика	Группа больных, получивших доксорубицин (n=1), абс. (%)	Группа больных, получивших гемзар (n=7), абс. (%)	Группа больных, получивших карбоплатин (n=10), абс. (%)
Только печень	1 (100%)	7 (100%)	10 (100%)
Печень + другие органы	0	0	0
Другие органы (кроме печени)	0	0	0
Печеночные ферменты:			
ЛДГ (200-450 Ед/л)			
200-450	0	1 (14%)	1 (10%)
450-700	0	3 (43%)	3 (30%)
700-900	0	0	0
1000-2000	0	0	2 (20%)
свыше 2000	1 (100%)	0	0
АСТ (4-37 Ед/л)			
Меньше 40	0	5 (71%)	2 (20%)
40-60	1 (100%)	0	4 (40%)
60-80	0	0	0 (0%)
Свыше 80	0	0	1 (10%)
АЛТ (4-40 Ед/л)			
Меньше 40	0	5 (71%)	1 (10%)
40-60	1 (100%)	0	4 (40%)
60-80	0	0	0
Свыше 80	0	0	2 (20%)

Таблица 28. – Гистологическая характеристика первичной опухоли у пациентов, которым проводили химиоэмболизацию печени.

Гистологический вариант строения первичной опухоли	Группа больных, получивших доксорубицин (n=1), абс. (%)	Группа больных, получивших гемзар (n=7), абс. (%)	Группа больных, получивших карбоплатин (n=10), абс. (%)
Веретеночлесточный	1 (100%)	0	2 (20%)
Эпителиоидночлесточный	0	2 (29%)	0
Смешанный	0	1 (14%)	1 (10%)
Нет данных	0	4 (57%)	7 (70%)

Среди побочных эффектов у 6 (33%) пациентов был отмечен болевой синдром 3-й степени тяжести, который был полностью купирован анальгетиками (нестероидными противовоспалительными средствами и наркотическими анальгетиками (трамал/промедол)).

3.2.2 Радикальное хирургическое лечение

Хирургическое вмешательство в объеме резекции сегмента печени по поводу солитарного метастаза в печень выполнено 5 (3%) из 187 пациентов с метастатической УМ; клинические данные каждого пациента представлены в таблице 29. Из них R0 резекция была возможна только у 2 (40%) пациентов.

Медиана времени от постановки диагноза до появления метастазов составила 24 мес (95% ДИ 12–130 мес). Медиана времени от момента начала лечения до появления метастазов составила 18 мес (95% ДИ 2–64 мес). Медиана общей продолжительности жизни с момента постановки диагноза составила 33 мес (95% ДИ 8–54 мес).

Таблица 29. – Характеристика пациентов, которым выполнено радикальное хирургическое вмешательство по поводу солитарного поражения печени.

№ пациента	Локализация первичной опухоли	Лечение первичной опухоли	Гистологическое заключение	ВДП, мес	Метод выявления метастазов	Размер солитарного метастатического очага
1	Цилиарное тело	Энуклеация	Тип не известен	72	КТ брюшной полости с в/в контрастированием	7,6*10 см
2	Хориоидея	Брахитерапия	Веретеноклеточный тип опухоли	20	КТ брюшной полости с в/в контрастированием	4,3*3,8 см
3	Хориоидея	Брахитерапия	Тип не определен	81	УЗИ	9 см
4	Цилиарное тело	Энуклеация	Тип не известен	12	КТ брюшной полости с в/в контрастированием	6 см
5	Хориоидея	Энуклеация	Веретеноклеточный тип опухоли	17	МРТ брюшной полости с в/в контрастированием	2,0*1,8 см

ВДП — время до прогрессирования; КТ — компьютерная томография; УЗИ — ультразвуковое исследование; МРТ — магнитно-резонансная томография.

Клинический случай №2**Пациентка Б., 08.05.1967 г.р.**

Диагноз: Меланома хориоидеи правого глаза. Энуклеация от 01.01.2000.
Прогрессирование от 04.08.2016: метастазы в печень.

Гистологическое исследование от 2000 г.: веретеноклеточный тип опухоли.

Цитологическое исследование от 2016 г.: метастаз меланомы.

Молекулярно-генетическое исследование от 13.12.2016 г.: методом ПЦР с последующим секвенированием обнаружена мутация в экзоне 5 гена GNA11 (замена Q209-L).

По данным МРТ брюшной полости с в/в контрастированием от 04.08.2016 в S1 определяется метастатический очаг размерами 2,0×1,8 см (рис. 12).

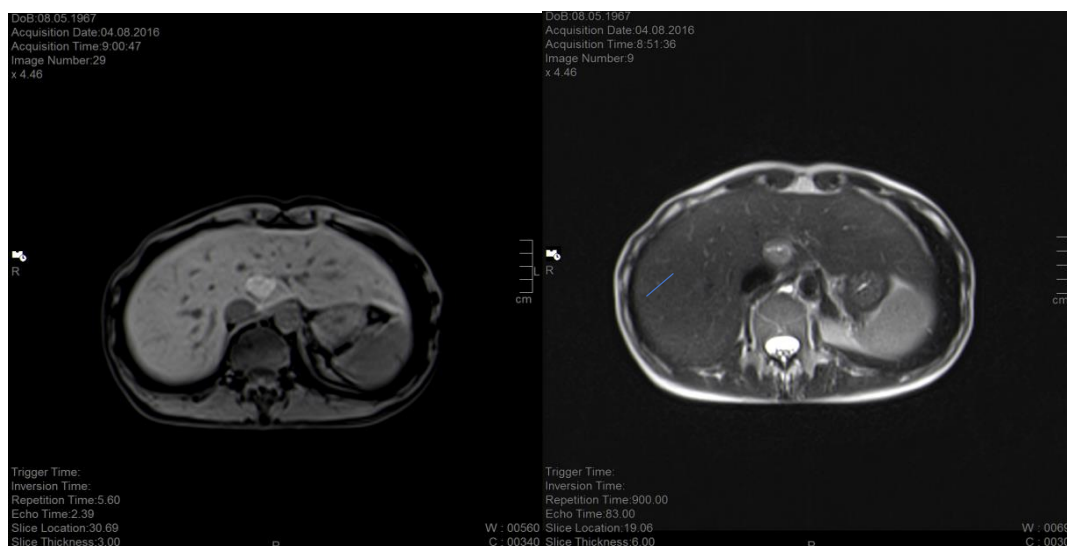


Рисунок 12. МРТ брюшной полости с в/в контрастированием до хирургического лечения (04.08.2016).

Биохимический анализ:

- АЛТ– 35 Ед/л;

- АСТ– 45 Ед/л.

Хирургическое лечение от 24.08.2016: резекция 1-го сегмента печени.

При контрольном обследовании от 23.01.2017 (рис. 13) продемонстрировано отсутствие признаков заболевания.

Пациентка жива, дата последнего контакта — 28.05.2018.

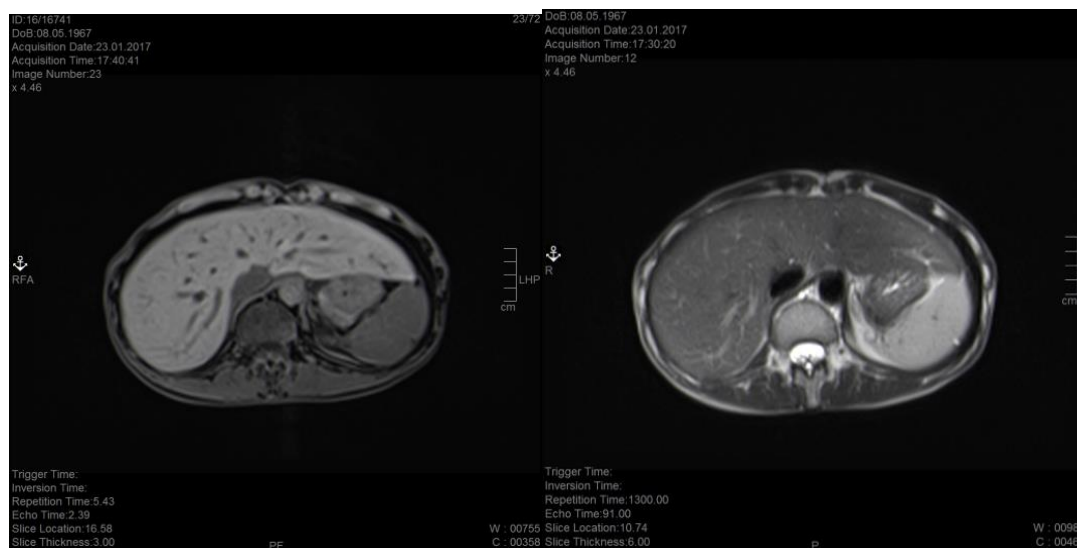


Рисунок 13. МРТ брюшной полости с в/в контрастированием после хирургического лечения.

3.3. Иммунотерапия ингибиторами контрольных точек иммунитета

Оценка эффективности и токсичности ипилимумаба (анти-CTLA-4)

В рамках программы расширенного доступа 10 пациентов с метастатической УМ получили терапию ипилимумабом. Общая характеристика представлена в таблице 30.

В исследование вошли 50% мужчин (n=5), 50% женщин (n=5). Средний возраст пациента к моменту выявления первичной опухоли составил 50 лет (95% ДИ 37–74).

Самой частой локализацией первичной опухоли в данной группе больных была хориоидея: у 9 (90%) пациентов. Наиболее распространенный гистологический тип первичной опухоли — эпителиоидноклеточный (40%). У 6 (60%) пациентов было выполнено молекулярно-генетическое исследование образцов опухоли (табл. 31).

Таблица 30. – Общая характеристика пациентов, получивших ипилимумаб.

№ пациента	Возраст, лет	Локализация первичной опухоли: 1 – хориоидея; 2 – цилиарное тело; 3 – радужка	Время до прогрессирования после постановки первичного диагноза, мес	Локализация метастатического процесса: 1 – печень 2 – печень + другие органы 3 – легкие	ECOG	Предшествующее лечение
1	63	1	69,76	1	0	ПХТ
2	68	1	16,73	1	1	ПХТ
3	57	1	144,62	1	0	ПХТ
4	46	1	23,80	1	0	ПХТ
5	38	1	196,37	2	1	ПХТ
6	49	1	115,82	2	1	ПХТ
7	43	2	59,84	2	0	ПХТ
8	28	1	120,72	3	0	ПХТ
9	61	1	186,71	1	0	ХЭ
10	53	1	8,78	1	1	-*

* — ипилимумаб был назначен в первую линию терапии; ХЭ — химиоэмболизация печени; ПХТ — полихимиотерапия.

Таблица 31. – Патоморфологическая и молекулярно-генетическая характеристика пациентов, получивших ипилимумаб (n=10).

Параметр	Количество пациентов, абс. (%)
Гистологический вариант строения первичной опухоли	
Веретенноклеточный	1 (10%)
Эпителиоидноклеточный	4 (40%)
Смешанный	1 (10%)
Нет данных	4 (40%)
Мутации в гене:	
<i>GNAQ</i> (Q209-P)	1 (10%)
<i>GNAQ</i> (Q209-L)	1 (10%)
<i>GNA11</i> (Q209-L)	4 (40%)

Оценка лечения проводилась после 4 введений ипилимумаба в дозе 3 мг/кг с интервалом 21 день. Только у 1 (10%) пациента на фоне лечения была достигнута стабилизация заболевания, у остальных 9 (90%) пациентов было зарегистрировано прогрессирование заболевания.

Медиана времени до прогрессирования составила 3 мес (95% ДИ 2–5 мес). Медиана общей продолжительности жизни составила 9 мес (95% ДИ 5–14 мес). Все 10 пациентов получили 4 введения ипилимумаба без побочных эффектов.

Оценка эффективности и токсичности анти-PD-1 препаратов

Терапию анти-PD-1 моноклональными антителами получили 13 пациентов с метастатической УМ, общая характеристика представлена в таблице 32. При этом, 11 (85%) из 13 пациентов получали иммунотерапию анти-PD-1 моноклональными антителами во вторую линию (после ранее проведённой химиотерапии).

Оценка эффекта проводилась на 12-й неделе лечения. У пациентов не было зарегистрировано частичных и полных ответов на лечение, стабилизация заболевания достигнута у 2 (15%) пациентов.

Таблица 32. – Общая характеристика пациентов, получивших анти-PD-терапию (n= 13).

Параметр	Число пациентов, абс. (%)
Пол	
Мужской	3 (23%)
Женский	10 (77%)
Возраст	
<30 лет	0
31–40 лет	1 (8%)
41–50 лет	3(23%)
51–60 лет	8 (69%)
61–70 лет	1 (8%)
≥71 года	0
Локализация первичной опухоли	
Хориоидея	13 (10%)
Цилиарное тело	0
Радужка	0
Смешанная	0
Неизвестно	0
Лечение первичной опухоли	
Энуклеация	2 (15,3%)
Брахитерапи	10 (77%)
Лазерная фотокоагуляция	1 (7,7%)

В таблице 33 приведены показатели активности печеночных ферментов на фоне лечения анти-PD-1 моноклональными антителами.

Таблица 33. – Активность печеночных ферментов на фоне лечения анти-PD-1 моноклональными антителами.

Печеночные ферменты	Число пациентов, абс. (%)
ЛДГ (200-450 Ед/л)	
200-450	10 (77%)
450-700	2 (16%)
700-900	0
1000-2000	1 (8%)
свыше 2000	0
АСТ (4-37 Ед/л)	
Меньше 40	10 (77%)
40-60	1 (8%)
60-80	1 (8%)
Свыше 80	1 (8%)
АЛТ (4-40 Ед/л)	
Меньше 40	9 (69,2%)
40-60	1 (8%)
60-80	1 (8%)
Свыше 80	2 (16%)

Медиана времени до прогрессирования составила 4 мес (95% ДИ 2–7 мес). Медиана общей продолжительности жизни с момента постановки диагноза составила 54 мес (95% ДИ 25–84 мес). Медиана общей продолжительности жизни от начала иммунотерапии составила 38 мес (95% ДИ 18–62 мес).

Клинический случай №3

Пациентка С., 1965 г.

Диагноз: меланома радужной оболочки правого глаза, состояние после хирургического лечения. Прогрессирование заболевания: метастазы в кости, печень.

Анамнез: В 1997 г. выполнена энуклеация правого глаза с протезированием (г. Эссен, Германия). В августе 2011 г. диагностировано прогрессирование заболевания в виде метастазов в кости, печень. Пациентка направлена в НМИЦ

онкологии. В октябре 2011 г. проведен 1 курс монокимиотерапии дакарбазином в дозе 1000 мг/м² и биопсия метастаза в печени с молекулярно-генетическим исследованием метастатической опухоли, по данным которого выявлена мутация в гене *GNA11* (экзон 5) (табл. 34).

Таблица 34. – Молекулярно-генетическая характеристика метастатической опухоли.

Образец	Маркер	Результат	Интерпретация	Примечания
C19.1t1 (ДНК)	<i>GNAQ</i> (мутации в 5-м экзоне)	WT	Норма	---
C19.1t1 (ДНК)	<i>GNA11</i> (мутации в 5-м экзоне)	WT + с. 626 A→T (p. Gln209Leu)	Мутация	Мутация описана в литературе (COSMIC ID 52969)
C19.1t1 (ДНК)	<i>B-Raf</i> (мутации в 15-м экзоне)	WT	Норма	---
C19.1t1 (ДНК)	<i>C-Kit</i> (мутации в 9-м экзоне)	WT	Норма	---
C19.1t1 (ДНК)	<i>C-Kit</i> (мутации в 11-м экзоне)	WT	Норма	---
C19.1t1 (ДНК)	<i>PDGFRalpha</i> (мутации в 12-м экзоне)	WT	Норма	---
C19.1t1 (ДНК)	<i>PDGFRalpha</i> (мутации в 18-м экзоне)	WT	Норма	---

Примечание. WT – аллель «дикого типа» (без мутаций).

В ноябре 2011 г. диагностировано прогрессирование заболевания в виде увеличения размеров и количества метастазов в печени. С ноября 2011 г. по март 2012 г. проведено 6 курсов лекарственной терапии: авастин 15 мг/кг каждые 21 день + реалдирон 5 млн МЕ п/к № 6 через день. Курс — каждые 21–28 дней.

На фоне терапии была получена стабилизация (представлены снимки КТ до начала лечения и на фоне химиотерапии, рис. 14–17).

25.04.2012 пациентка умерла от прогрессирования заболевания.



Рисунок 14. – КТ брюшной полости, артериальная фаза. 31.10.2011 г. (до лечения).

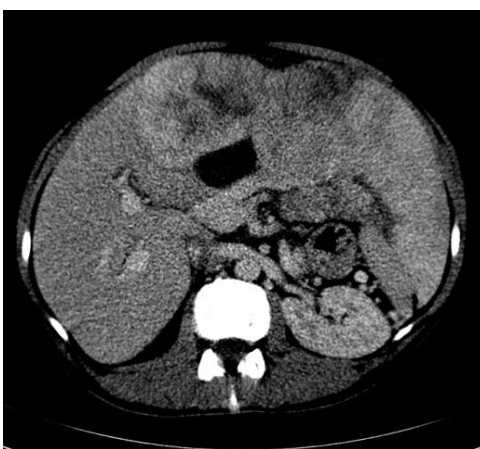


Рисунок 15. – КТ брюшной полости, венозная фаза. 31.10.2011 г. (до лечения).

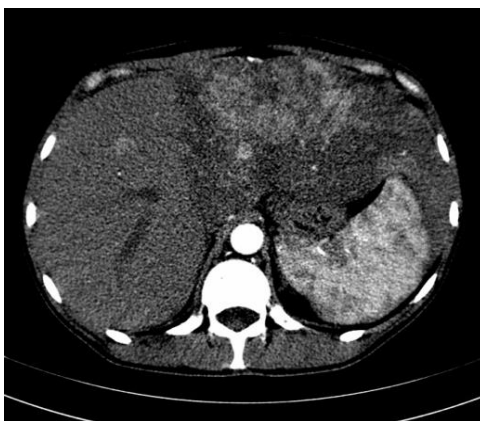


Рисунок 16. – КТ брюшной полости, артериальная фаза. 19.12.2011 г. (в процессе лечения).

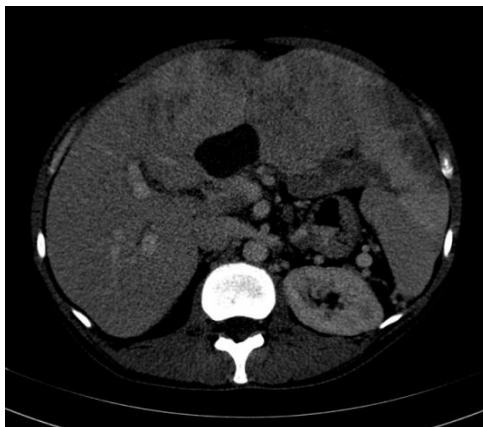


Рисунок 17. – КТ брюшной полости, венозная фаза. 19.12.2011 г. (в процессе лечения).

Клинический случай №4.

Пациентка В., 23.01.1964 г.р.

Диагноз: Меланома хориоидеи правого глаза. Состояние после брахитерапии (15.02.2007). Состояние после энуклеации правого глаза (22.02.2007). Прогрессирование заболевания (декабрь 2014 г.): метастатическое поражение печени и лёгких.

Гистологическое исследование: меланома хориоидеи преимущественно веретенноклеточного строения, инфильтрирует внутренние слои склеры.

Молекулярно-генетическое исследование: методом ПЦР с последующим секвенированием обнаружена мутация в экзоне 11 гена KIT (делеция аминокислот 557-559-Cys).

С 09.02.2015 по 11.02.2015 и с 11.03.2015 по 13.03.2015 проведено 2 курса аранозы 3000 мг в/в с 1-го по 3-й день.

УЗИ брюшной полости от января 2015 г.: выявлены очаги в SVI подкапсульно размером 1,5 см, SVI–VII размером 2,0 см, у места деления правой ветви воротной вены размером 1,8 см.

КТ органов грудной клетки от января 2015 г.: множественные очаги в легких размером до 10 мм.

В апреле 2015 г. диагностировано прогрессирование заболевания в виде продолженного роста метастатических очагов в печени (максимальный размер

до 3 см.). С 17.07.2015 по 14.10.2015 пациентка получила лечение иматинибом 400 мг. Проведено контрольное обследование.

УЗИ брюшной полости от ноября 2016 г.: SVI подкапсульно – 1,5 см, SVI–VII – 4,0 см, у места деления правой ветви воротной вены – 1,8 см, появление новых очагов от 0,5×0,6 см.

КТ органов грудной клетки от января 2016 г.: множественные очаги в легких размером до 15 мм.

В связи с прогрессированием заболевания с ноября 2015 г. по март 2016 г. проведено 7 курсов 3-й линии ПХТ по схеме паклитаксел 175 мг/м² + карбоплатин АУС 5

18.05.2016 пациентка умерла от прогрессирования заболевания.

3.4. Молекулярно-генетическое исследование образцов увеальной меланомы

У 57 пациентов с метастатической УМ было проведено молекулярно-генетическое исследование. Среди них у 47 (82%) больных была диагностирована меланома хориоидеи, у 4 (7%) пациентов — меланома радужки, у 3 (11%) — меланома цилиарного тела, у 2 пациентов данных о локализации первичной опухоли не найдено. Гистологически УМ была представлена веретенноклеточным типом у 15 (42%) пациентов, эпителиоидным — у 14 (40%) пациентов и смешанным типом у 6 (17%) пациентов (рис. 18 и 19). Распределение по полу было следующим: 39 (68%) женщин и 18 (31%) мужчин. Средний возраст на момент установления первичного диагноза — 54 года. У 33 (65%) пациентов были метастазы только в печень, у 15 (29%) пациентов диагностирован смешанный тип метастазирования: печень и метастазы в легкие, лимфатические узлы, кости, мягкие ткани, желудок, поджелудочную железу, селезенку и др. У 3 (6%) пациентов были только внепечёночные метастазы (легкие, лимфатические узлы, кости). Среднее время до прогрессирования после лечения первичной опухоли составило 66,8 мес (медиана — 36 мес, 95%ДИ 40,7–62,8 мес). Все образцы УМ исследовали сначала на мутации в экзоне 5 *GNAQ* и *GNA11*, затем на мутации в генах *KIT* (экзоны 11, 13, 9), *BRAF*, *NRAS*. Результаты представлены в

таблице 35. У 1 (2%) пациента была выявлена мутация в гене *BRAF* (V600E), у 1 (2%) пациента выявлена мутация в гене *KIT* (экзон 11, Del 557-559 Cys), у 1 (2%) пациента — мутация в гене *KIT* (экзон 11, Q556H), у 19 (33%) пациентов — мутация в гене *GNAQ* (Q209-P), у 5 (9%) пациентов — мутация в гене *GNAQ* (Q209-L), у 2 (4%) пациентов — мутация в гене *GNA11* (Q209-P), у 1 (2%) пациента — мутация в гене *GNAQ* (ex4 SNP в интроне), у 8 (14%) пациентов мутаций в исследуемых генах не обнаружено.

Таблица 35. – Результаты молекулярно-генетического тестирования.

Мутация	Кол-во образцов метастазов УМ	
	Абс.	%
<i>GNAQ</i> (Q209-P)	19	33
<i>GNAQ</i> (Q209-L)	5	9
<i>GNA11</i> (Q209-L)	19	33
<i>KIT</i> 11 экзон Del 557-559 Cys	1	2
<i>BRAF</i> (V600 E)	1	2
<i>GNAQ</i> ex4 SNP в интроне	1	2
<i>KIT</i> 11 экзон Q556H	1	2
<i>GNA11</i> (Q209-P)	2	4

При анализе общей выживаемости в зависимости от выявленных мутаций в генах *GNAQ* и *GNA11* достоверных различий не выявлено (рис. 20). Как видно на рисунке 21, у пациентов с мутацией в гене *GNA11* выявлено достоверное ($p=0,03$) уменьшение времени до прогрессирования в сравнении с пациентами с мутацией *GNAQ*. Медиана времени до прогрессирования в группе пациентов с мутацией *GNA11* составила 35 мес (95% ДИ 17–54 мес) против 74 мес (95% ДИ 12–129 мес) в группе пациентов с мутацией *GNAQ*.

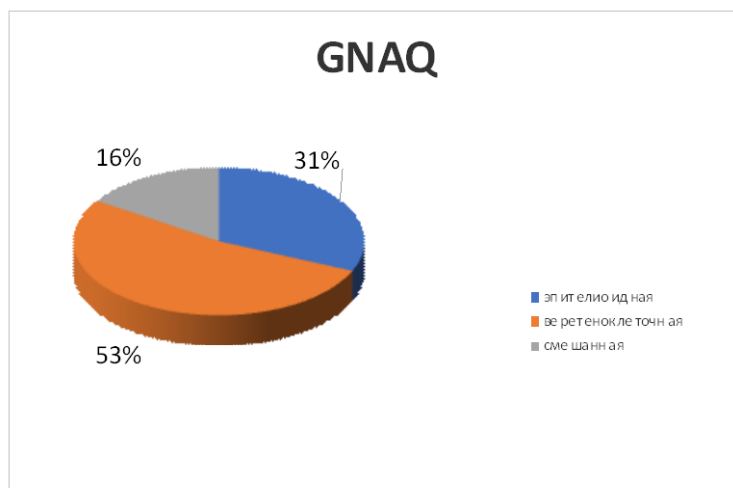


Рисунок 18. – Частота мутаций (%) в гене *GNAQ* в зависимости от гистологического типа опухоли.

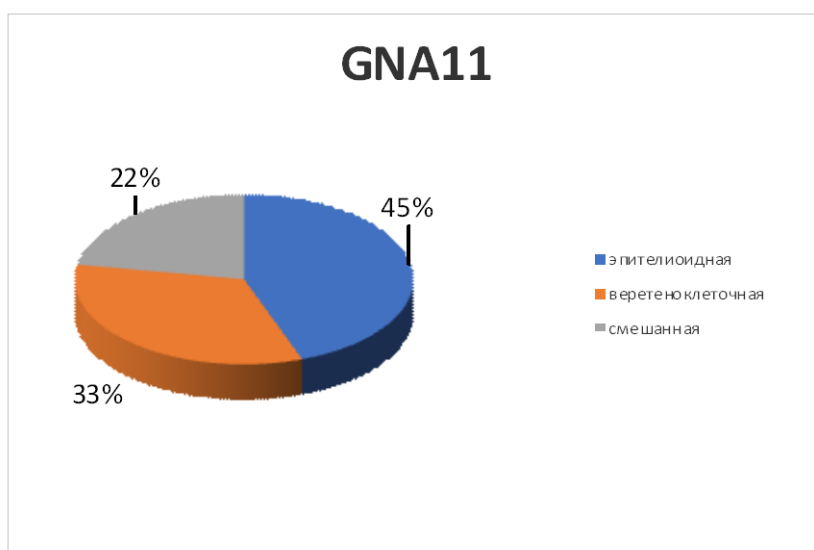


Рисунок 19. – Частота мутаций (%) в гене *GNA11* в зависимости от гистологического типа опухоли.

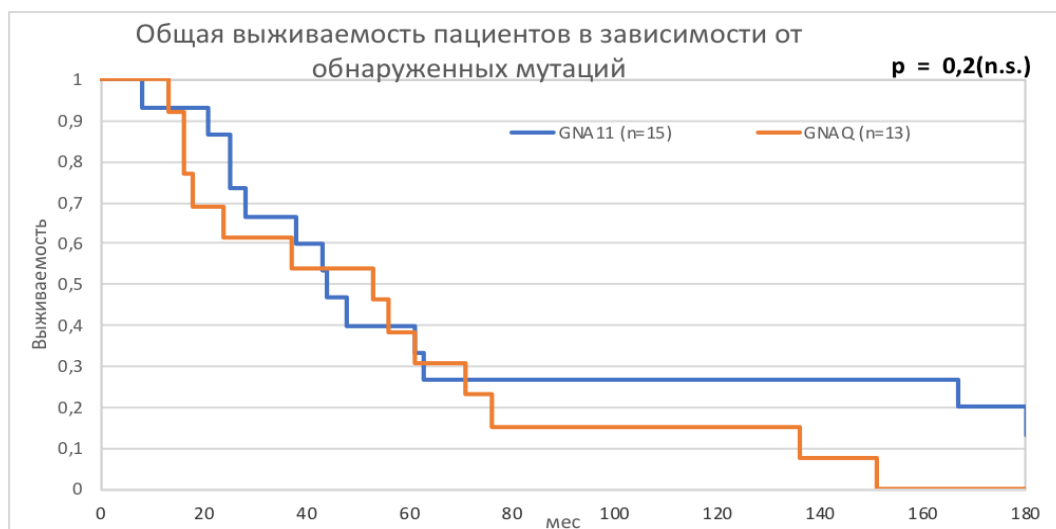


Рисунок 20. – Общая выживаемость пациентов в зависимости от выявленных мутаций.

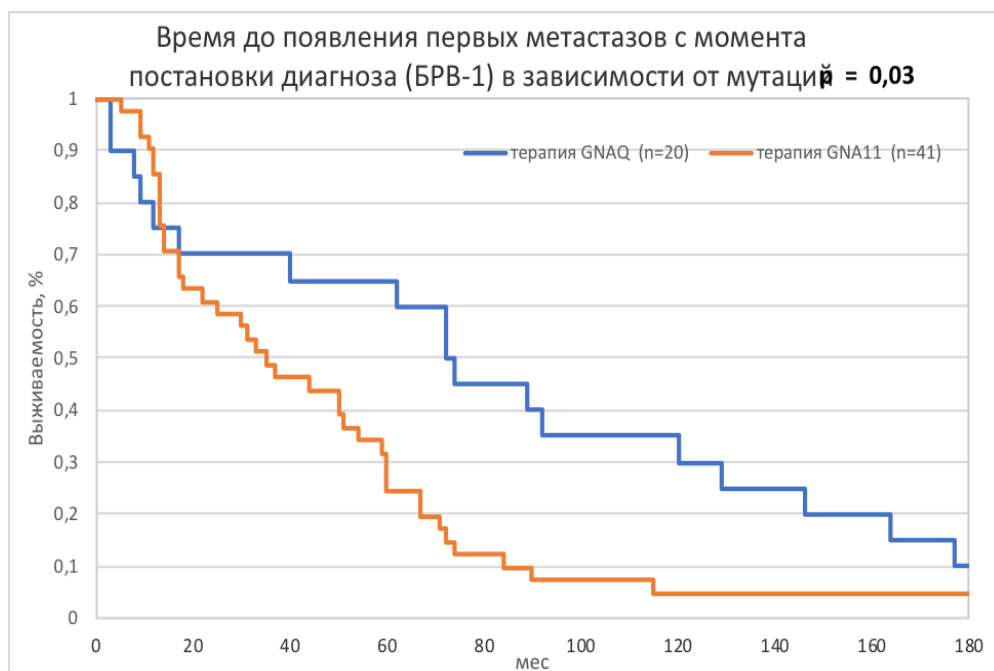


Рисунок 21. – Время до появления метастазов с момента постановки диагноза (БРВ-1) в зависимости от мутаций.

Кроме того, 6 пациентам с первичной УМ дополнительно проведен цитогенетический анализ на моносомию хромосомы 3. Результаты представлены в таблице 36.

Таблица 36. – Цитогенетический анализ у пациентов с меланомой хориоидеи.

№ пациента	Локализация опухоли	Вид лечения первичной опухоли	Гистологическое заключение	Возраст на момент установления диагноза, лет	Изменения копий короткого плеча хромосомы 3
1	Цилиарное тело	Брахитерапия	Смешанный тип опухоли	50	Моносомия хромосомы 3 в 8% опухолевых клеток
2	Хориоидея	Брахитерапия	Веретеноклеточный тип опухоли	65	Не обнаружены признаки изменения количества копий короткого плеча хромосомы 3
3	Хориоидея	Брахитерапия	Эпителиоидноклеточный тип опухоли	63	Моносомия хромосомы 3 в 5% опухолевых клеток
4	Цилиарное тело	Энуклеация	Тип не определен	70	Не обнаружено
5	Хориоидея	Брахитерапия	Веретеноклеточный	45	Моносомия хромосомы 3 обнаружена в 20% опухолевых клеток, что является выше порогового уровня (до 10%)
6	Хориоидея	Брахитерапия	Смешанный тип опухоли	78	Увеличение хромосомы 3 до 3–5 копий на ядро в 75% опухолевых клеток

Четырем пациентам с первичной УМ проведен молекулярно-генетический анализ мутаций в генах *SF3B1*, *EIF1AX* и экспрессии пептида VAP1 в образцах первичной опухоли. Характеристика пациентов представлена в таблице 37, результаты данного исследования представлены в таблице 38.

Таблица 37. – Характеристика пациентов, которым был выполнен молекулярно-генетический анализ.

№ пациента	Локализация опухоли	Вид лечения первичной опухоли	Гистологическое заключение	Возраст на момент установления диагноза, лет
1	Хориоидея	Энуклеация	Смешанноклеточный	50
2	Смешанная (хориоидея+ цилиарное тело)	Энуклеация	Веретеночклеточный тип опухоли	72
3	Хориоидея	Брахитерапия	Тип не определен	53
4	Хориоидея	Брахитерапия	Эпителиоидноклеточный	40

Таблица 38. – Результаты молекулярно-генетического анализа.

№ пациента	GNAQ (экзон 5)	GNA 11 (экзон 5)	EIF1AX (мутации в экзоне 1)	EIF1AX (мутации в экзоне 2)	SF3B1 (мутации в экзоне 14)	ВAP1 (уровень экспрессии белка)
1	Не обнаружено	p.Gln209Leu мутация описана в литературе (COSMIC ID 52969)	WT	WT	WT	Средний
2	Не обнаружено	p.Gln209Leu мутация описана в литературе (COSMIC ID 52969)	WT	WT	WT	Высокий
3	Не обнаружена	Не обнаружено	WT	Обнаружена	Не обнаружена	Высокий
4	Не обнаружено	p.Gln209Leu мутация описана в литературе (COSMIC ID 52969)	WT	WT	WT	Отсутствие экспрессии

WT — wild type (дикий тип)

3.5. Прогностические факторы

В данной работе проведен поиск возможных факторов прогноза, влияющих на безрецидивную и общую выживаемость пациентов с УМ. Исследовали клинико-морфологические и молекулярно-генетические параметры.

Демографические параметры (пол и возраст)

Безрецидивная выживаемость у женщин была достоверно выше, чем у мужчин: безрецидивная выживаемость у женщин составила 52 мес (95% ДИ 36–69 мес), у мужчин — 31 мес (95% ДИ 17–42 мес), $p=0,039$ (рис. 22). При этом, общая выживаемость мужчин и женщин достоверно не различалась ($p=0,18$): 40 мес (95% ДИ 32–51 мес) и 52 мес (95% ДИ 39–67 мес), соответственно (рис. 23).

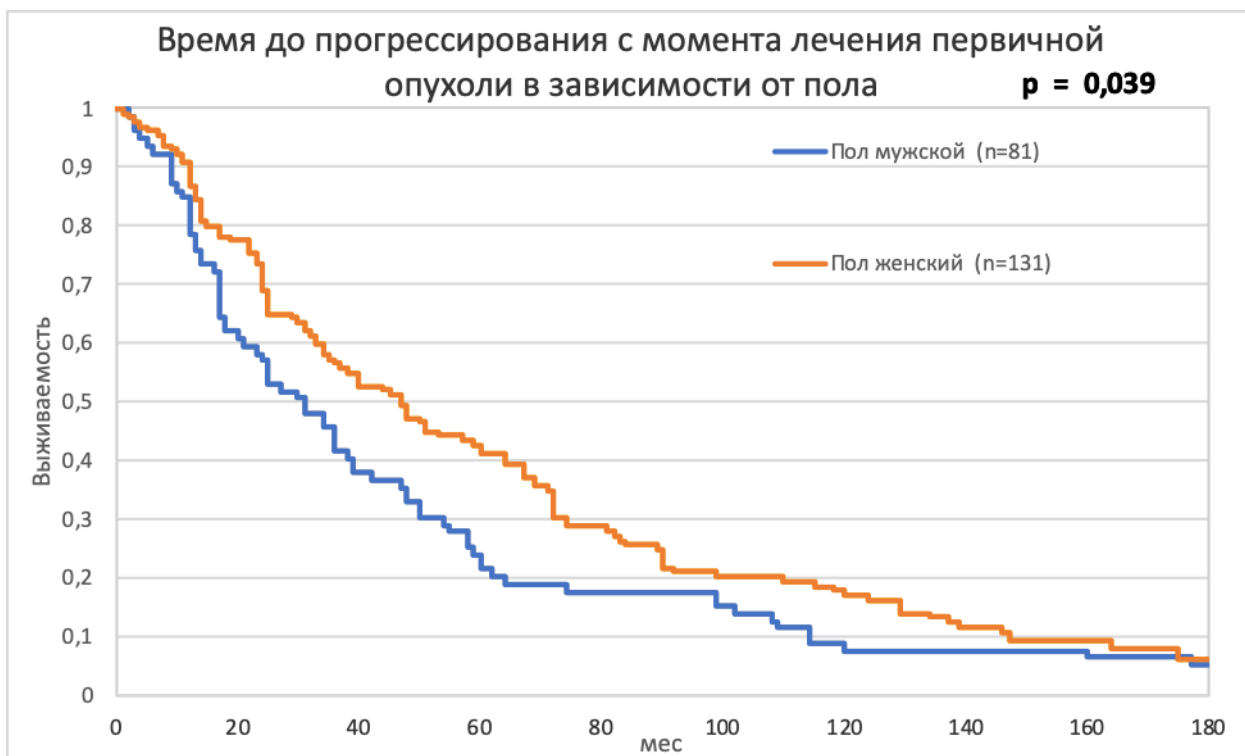


Рисунок 22. – Безрецидивная выживаемость пациентов с УМ в зависимости от пола.

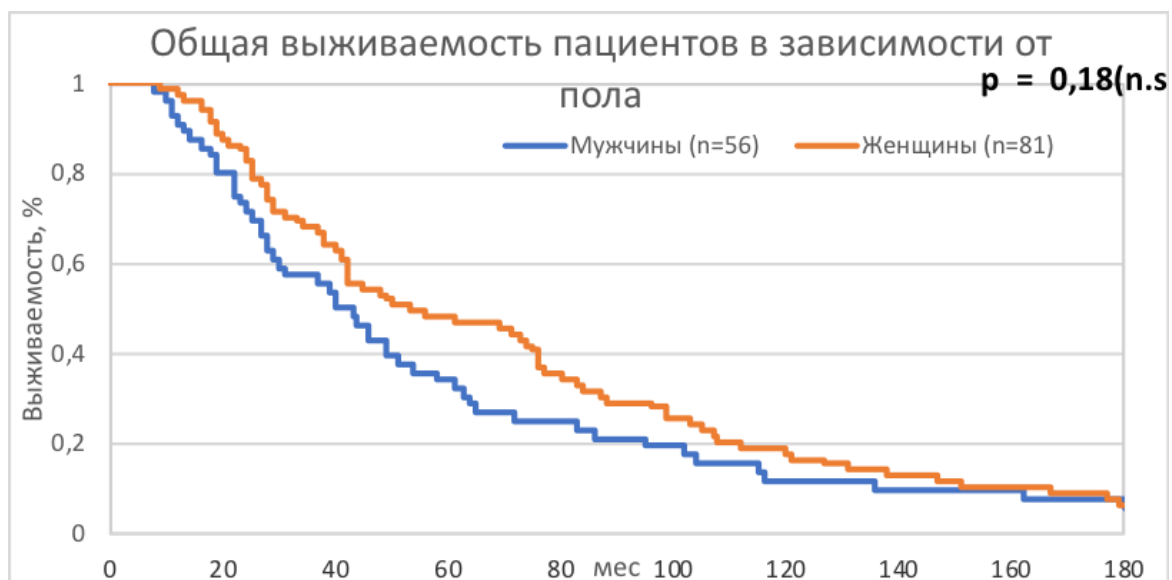


Рисунок 23. – Общая выживаемость пациентов с УМ в зависимости от пола.

При оценке влияния возраста пациентов на выживаемость выявлены достоверные различия. Медиана безрецидивной выживаемости пациентов старше 64 лет составила 61 мес (95% ДИ 45–77 мес) против 37 мес (95% ДИ 19–51) в группе пациентов моложе 64 лет, $p=0,016$. Общая выживаемость пациентов моложе 54 лет составила 76 мес (95%ДИ 69–88 мес) против 31 мес (95%ДИ 22–40 мес) у пациентов старше 54 лет, $p=0,03$ (рис. 24).

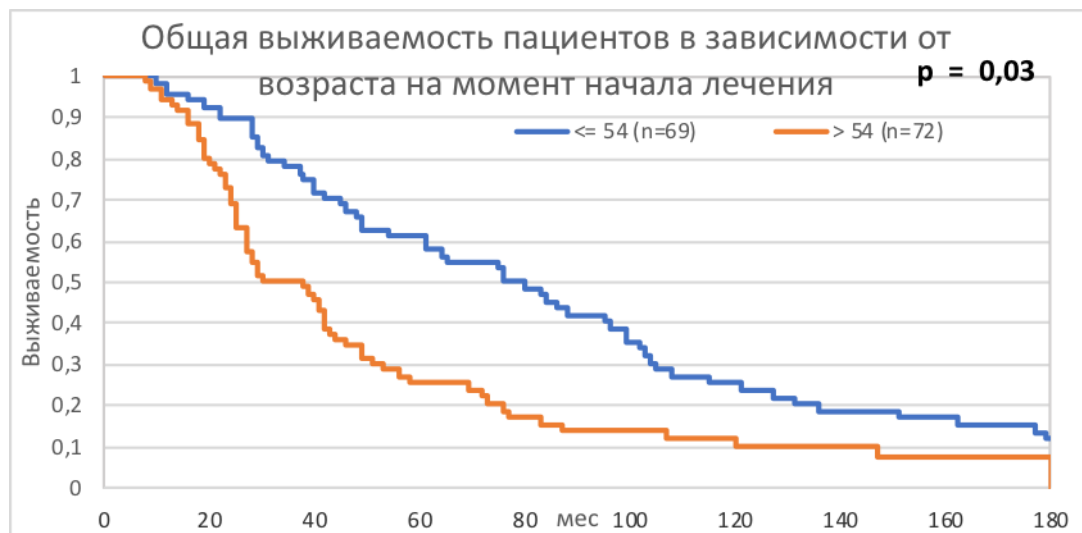


Рисунок 24. Общая выживаемость пациентов в зависимости от возраста.

Характеристика первичной опухоли

Достоверных различий в общей и безрецидивной выживаемости пациентов с УМ в зависимости от локализации первичной опухоли (хориоидея, радужка, цилиарное тело) не выявлено.

При оценке влияния гистологического типа первичной опухоли на общую выживаемость статистически значимых отличий не выявлено. Однако установлено, что пациенты с веретеноклеточным типом первичной опухоли имели тенденцию ($p=0,09$) к увеличению общей выживаемости. При этом эпителиоидный и смешанный тип первичной опухоли имели сопоставимую общую выживаемость (рис. 25).

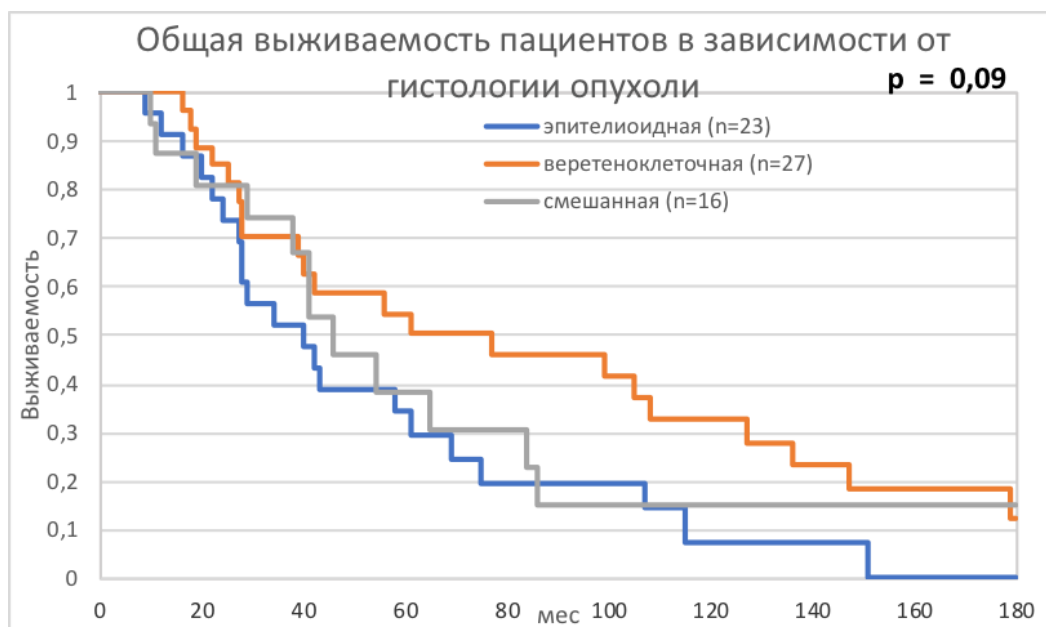


Рисунок 25 — Общая выживаемость пациентов в зависимости от гистологического типа опухоли.

На рисунке 26 представлены гистологические характеристики пациентов, у которых прогрессирование заболевания произошло либо в первые 3 года, либо спустя 5 лет после лечения первичной опухоли. Установлено, что у пациентов с прогрессированием заболевания в первые 3 года эпителиоидноклеточный гистологический тип первичной опухоли встречался на 25% чаще, чем у тех, которые прогрессировали спустя 5 лет.

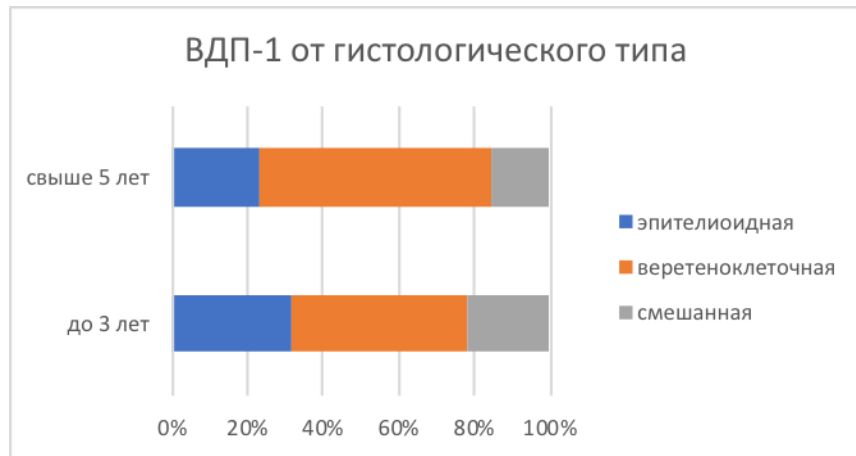


Рисунок 26. – Зависимость сроков прогрессирования от гистологического типа первичной опухоли.

Медиана времени до прогрессирования у пациентов с веретеноклеточным типом первичной опухоли составила 58 мес (95% ДИ 46–60) против 33 мес (95% ДИ 20–47) в группе пациентов с эпителиоидноклеточным или смешанным типом ($p=0,006$) (рис. 27).

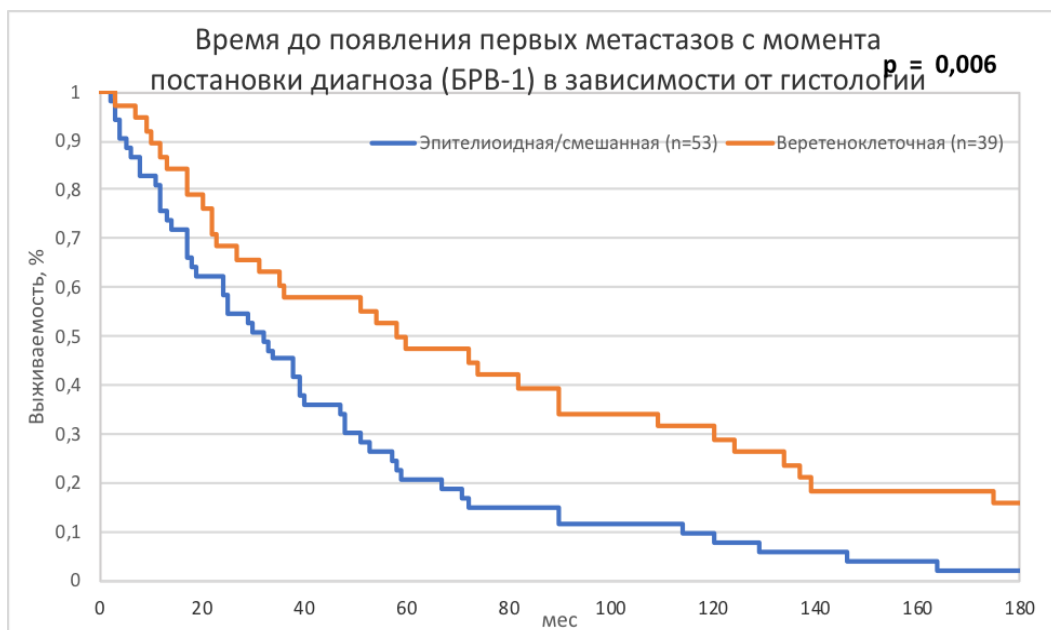


Рисунок 27. – Безрецидивная выживаемость в зависимости от гистологического типа опухоли.

Распространенность метастатического процесса

Медиана общей выживаемости пациентов при изолированном поражении печени составила 34 мес (95% ДИ 27–40 мес) против 62 мес в группе пациентов, имеющих метастазы в печень и внепеченочные метастазы (95% ДИ 49–77 мес) (рис. 28). Различия были статистически достоверными ($p=0,007$).

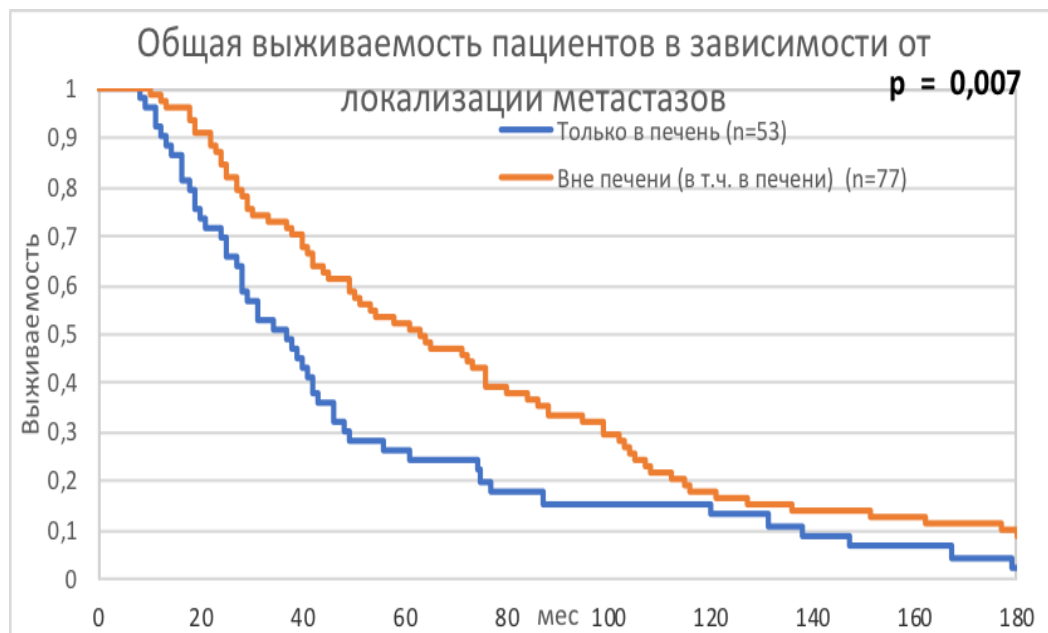


Рисунок 28. – Общая выживаемость пациентов в зависимости от локализации метастатического процесса.

При оценке прогностического значения активности печеночных ферментов удалось выявить статистически достоверную ($p=0,03$) связь повышения уровня АСТ (более 40 Ед/л) с общей выживаемостью. Медиана общей выживаемости в группе пациентов с уровнем АСТ менее 40 Ед/л составила 61 мес (95% ДИ 41–76 мес) против 43 мес (95% ДИ 28–50 мес) у пациентов с повышенным уровнем АСТ (более 40 Ед/л). При этом, достоверных различий в общей выживаемости в зависимости от активности ЛДГ и АЛТ не выявлено (рис. 29).

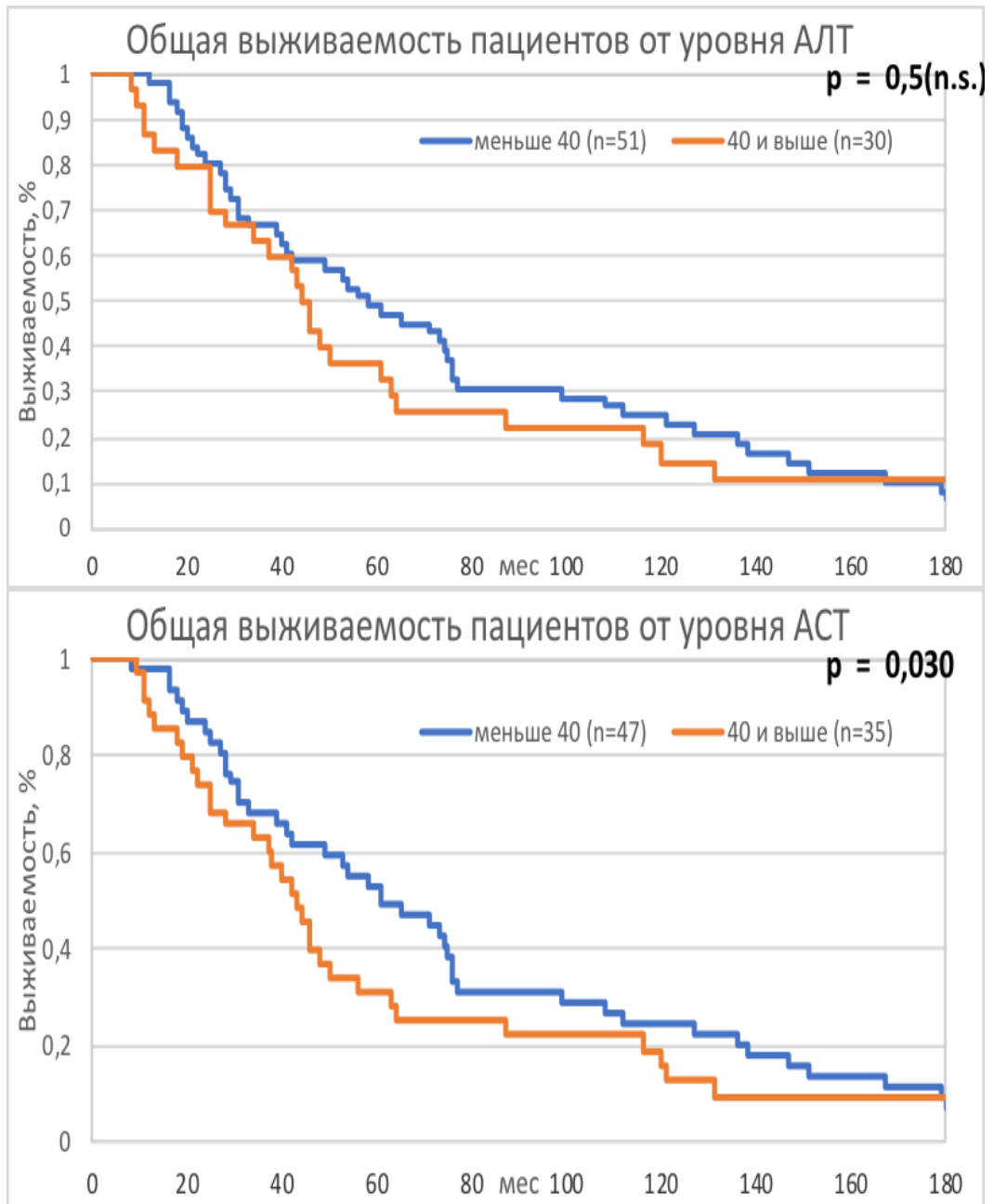


Рисунок 29. – Общая выживаемость в зависимости от значений активности печеночных ферментов.

Как видно на рисунке 30, у пациентов с мутацией в гене *GNA11* выявлено достоверное ($p=0,03$) уменьшение времени до прогрессирования в сравнении с пациентами с мутацией в гене *GNAQ*. Медиана времени до прогрессирования в группе пациентов с мутацией *GNA11* составила 35 мес (95% ДИ 17–54 мес), против 74 мес (95% ДИ 12–129 мес) в группе пациентов с мутацией *GNAQ*.

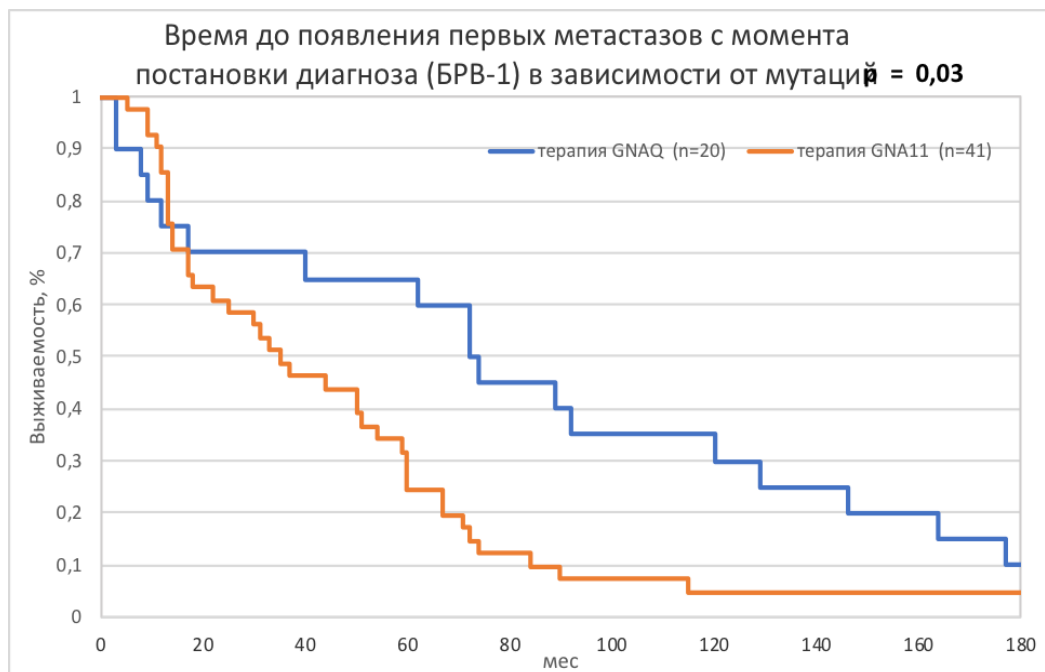


Рисунок 30. – Время до появления метастазов с момента постановки диагноза (БРВ-1) в зависимости от мутаций.

ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ

Низкая заболеваемость УМ обуславливает отсутствие достаточного клинического опыта ведения пациентов с метастатической формой УМ. На сегодняшний день наибольший в мире опыт ведения пациентов с метастатической УМ принадлежит единственному учреждению — институту Кюри во Франции. В данной диссертационной работе нами предпринята попытка обобщить и проанализировать 26-летний опыт лечения пациентов с метастатической УМ в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, что делает данное исследование крупнейшим в России и свидетельствует о его актуальности.

С 1990 по 2017 г. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России наблюдали 274 пациента с УМ. Средний возраст пациентов составил 54,8 лет (95% ДИ 53,2–56,4), при этом минимальный возраст — 20 лет, максимальный — 81 год. У 35% пациентов из нашей выборки диагноз был поставлен до 40 лет, т.е. у лиц трудоспособного возраста, что подчеркивает высокую социальную значимость данного заболевания в России. В работах Andreoli M.T. и соавт. (2015), Damato E.M. и соавт. (2012) средний возраст составил 62 года [35, 12].

По данным большинства авторов каких-либо принципиальных гендерных различий при развитии меланомы хориоидеи не обнаружено [65, 66]. Однако в нашем исследовании преобладали женщины (64%).

По данным литературы у 50% пациентов вне зависимости от выбранного метода лечения первичной опухоли развивается метастатическая болезнь [72]. Другой биологической особенностью меланомы хориоидеи служит преимущественное метастазирование в печень. Так, по данным Miguel A. Materin и соавт. при метастатической УМ в 94,3% случаев наблюдали метастазы в печени [85]. Для сравнения, при меланоме кожи частота метастазов в печень не превышает 20% [102]. По нашим данным у 80% пациентов было изолированное метастатическое поражение печени.

По данным литературы у пациентов с УМ медиана продолжительности жизни при метастазах в печень составляет приблизительно 9 мес [151], при внепеченочных метастазах — 19–28 мес [134, 139, 32].

Анализ сроков метастазирования выявил более длительный безрецидивный период у пациентов с УМ по сравнению с пациентами с меланомой кожи, которые проходили лечение в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России [7]. Как видно на рисунках 31 и 32 общая и безрецидивная выживаемость пациентов с первичной УМ была достоверно выше, чем у пациентов с первичной меланомой кожи. Это еще раз подчеркивает разницу в биологии и клиническом течении УМ и меланомы кожи.

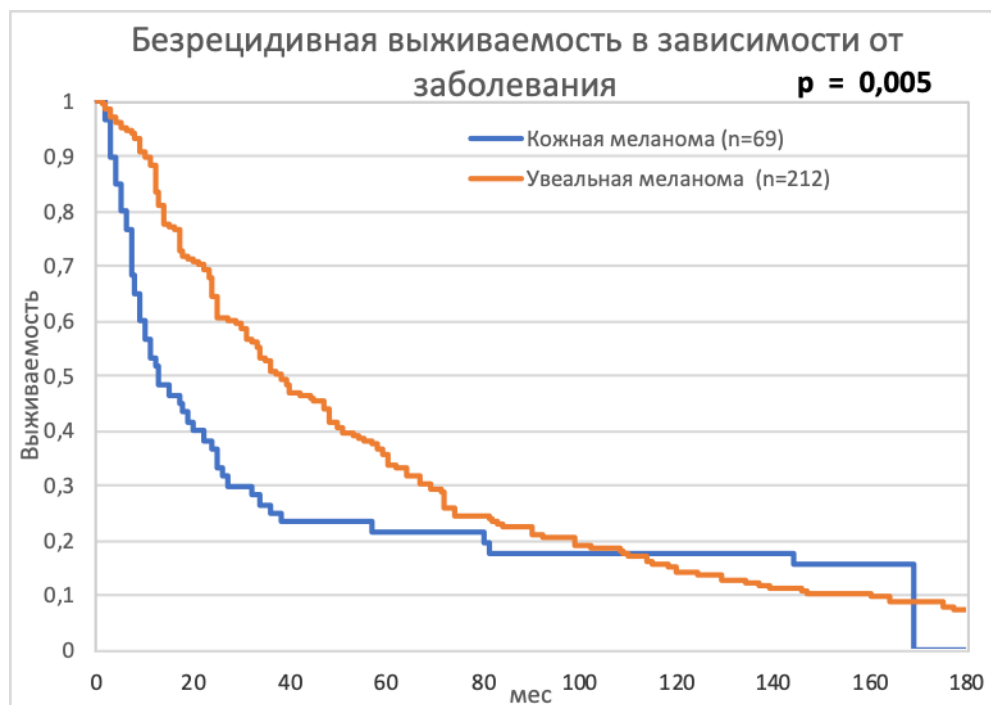


Рисунок 31. – Сравнение безрецидивной выживаемости пациентов с меланомой кожи и увеальной меланомой независимо от стадии заболевания.

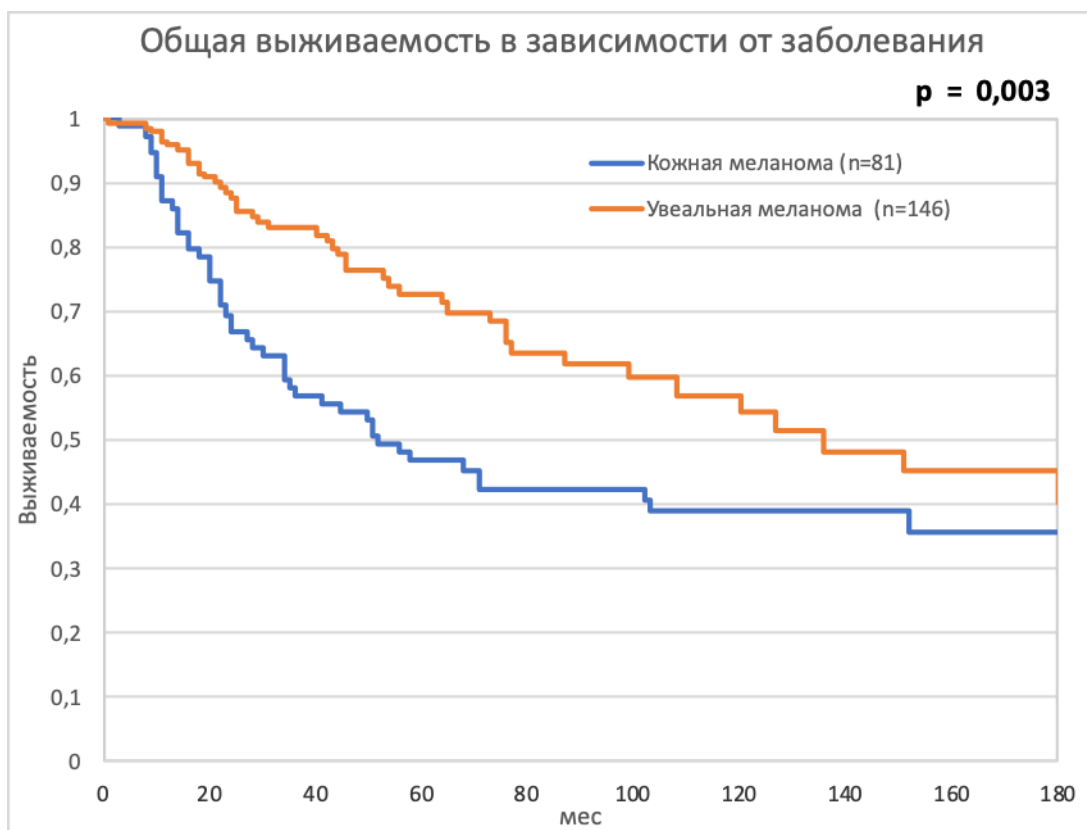


Рисунок 32. – Сравнение общей выживаемости пациентов с меланомой кожи и увеальной меланомой независимо от стадии заболевания.

Основной спектр генетических мутаций, характерных для меланомы кожи (мутации в генах *BRAF*, *NRAS*, *CKIT*), не имеют существенного значения в запуске патологических процессов при УМ [134].

В 60% образцах УМ выявляют экспрессию тирозинкиназного рецептора КИТ, чаще всего из-за амплификации гена, тогда как мутации *KIT* в УМ редки (9%) [50, 148]. В нашем исследовании только у 2 (3,5%) из 57 пациентов была обнаружена мутация в гене *KIT* (экзон 11). Мутация в гене *BRAF* (V600 E) была обнаружена только у 1 (1,7%) пациента. Специфичными для УМ являются активирующие соматические мутации в генах *GNAQ* и *GNA11* (83%), кодирующих альфа-субъединицы гетеротримерных G-белков G_{α_q} и $G_{\alpha_{11}}$, заякоренных на мембране [55, 143, 144, 50]. Мутации *GNAQ* выявляют в 45–50% случаев первичной УМ и 22% метастатической УМ, тогда как мутации *GNA11* найдены в 32% случаев первичной УМ и в 57% случаев метастатической УМ [143, 144]. В нашем исследовании частота мутаций в генах *GNAQ* и *GNA11*

практически не отличалась. В образцах первичной УМ у 3 (60%) из 5 проанализированных пациентов была выявлена мутация в гене *GNA11* (Q209-L). В образцах метастазов УМ мутации в кодоне 209 гена *GNAQ* были выявлены в 25 (44%) из 57 образцов. В 19 (33,3%) образцах доминировали замены Q209P, в 5 (9%) образцах выявлены замены Q209L. Мутации в кодоне 209 гена *GNA11* выявлены в 21 (36,8%) из 57 образцов метастазов УМ, замена Q209P — в 2 (3,5%) образцах, Q209L — в 19 (33,3%).

В настоящее время методы лечения метастатической УМ, достоверно увеличивающие общую выживаемость пациентов, отсутствуют. Основной целью данной работы была оценка эффективности и переносимости методов лечения метастатической УМ, используемых в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

В упомянутом ранее институте Кюри накоплен уникальный опыт и в отношении хирургического удаления метастазов в печени. По опубликованным результатам каждому третьему пациенту выполняли радикальное хирургическое вмешательство. С 1991 по 2007 г. в институте Кюри было пролечено 3873 пациента с УМ, из них 798 пациентов с метастазами в печень. Проведено 255 операций по поводу солитарного поражения печени. Медиана общей выживаемости после операции составила 14 мес. При проведении R0 резекции она увеличилась до 27 мес (рис. 33).

За 26 лет наблюдения пациентов в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России всего 5 (2,7%) из 187 пациентов удалось выполнить радикальное хирургическое удаление метастазов в печени, что свидетельствует о позднем выявлении диссеминированных форм УМ.

Другой причиной выявления преимущественно запущенных форм метастатической УМ на наш взгляд являлось использование малочувствительных методов лучевой диагностики. Среди наших пациентов основным методом диагностики метастатического поражения печени было УЗИ (127 (64%) пациентов). При этом, у 39 (20%) пациентов выполнена КТ брюшной полости с в/в контрастированием, у 17 (9%) — МРТ брюшной полости с в/в

контрастированием, у 11 (6%) — УЗИ и КТ и у 6 (3%) пациентов выполнена ПЭТ. Преимуществами в раннем выявлении метастазов в печени и дифференциальной диагностике с доброкачественными образованиями печени обладает МРТ брюшной полости с в/в контрастированием (желательно с использованием гепатотропного контраста) [3].

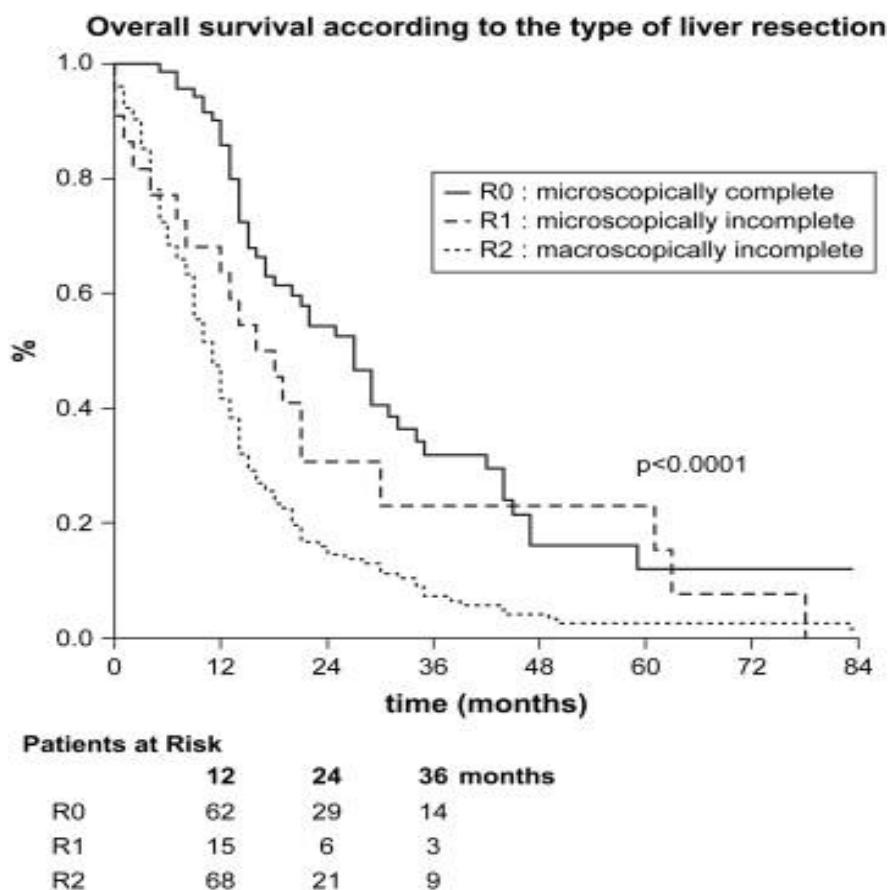


Рисунок 33. — Общая выживаемость пациентов в зависимости от радикальности резекции (R0, R1, R2). Опыт Института Кюри.

В качестве локального метода лечения применяли ТАХЭ. У 18 пациентов в первой линии был использован масляный вид эмболизации. Важно отметить, что данная процедура выполняется преимущественно во 2–3-й линиях лечения. Предполагается, что проведение ТАХЭ в 1-ю линию может ухудшить биодоступность химиотерапевтических агентов в дальнейшем [60].

В исследовании Bedikian A. и соавт. у 201 пациента с метастазами УМ в печени сравнивали системную терапию, внутриартериальную химиоинфузию и химиоэмболизацию. Частота ответа у пациентов с химиоэмболизацией составила

36%, в то время как системные методы лечения показали частоту ответов <1%. Несмотря на то, что разница в общей выживаемости для двух групп пациентов не была статистически значимой (медиана выживаемости — 6 мес против 5 мес, $p=0,2$), у пациентов, ответивших на химиоэмболизацию, общая выживаемость была значительно выше, чем у пациентов, которые не отреагировали на химиоэмболизацию (медиана выживаемости — 14,5 мес против 5 мес, $p=0,003$) или у пациентов, которые получали внутривенную системную химиотерапию (медиана выживаемости — 14,5 мес против 5 мес, соответственно; $p=0,003$). Авторы пришли к выводу, что по сравнению с другими методами лечения, химиоэмболизация продемонстрировала эффективные результаты и должна быть методом выбора для пациентов с метастазами УМ в печени [21].

В нашем исследовании ТАХЭ в первой линии была проведена 18 пациентам. В качестве эмболизирующего материала использовали липиодол. На фоне химиоэмболизации наибольшая частота стабилизаций заболевания выявлена в группе с карбоплатином — у 70% пациентов. В группе пациентов, получивших гемзар, стабилизация заболевания зарегистрирована у 28,5% пациентов. Объективных ответов на фоне химиоэмболизации не зарегистрировано. Медиана времени от начала химиоэмболизации до прогрессирования составила 3 мес (95% ДИ 2–6 мес). Наибольшая частота побочных эффектов отмечена у пациентов, получавших карбоплатин (у 40% пациентов повышение АЛТ и АСТ соответствовало 3-й степени гепатотоксичности).

В целом, нужно отметить, что исследований по изучению роли ТАХЭ в лечении пациентов с УМ немного, при этом группы немногочисленны, количество изученных химиоэмболизирующих веществ мало.

Исследованные в диссертационной работе режимы химиотерапии не отличаются по эффективности друг от друга (не зарегистрировано объективных ответов на лечение). Наибольшая частота стабилизаций зарегистрирована в группах ПХТ: паклитаксел и карбоплатин, гемцитабин и треоосульфат (41% и 45%, соответственно). Наиболее токсичными оказались режимы с

использованием мюстофорана (у 71% была выявлена тромбоцитопения 3–4-й степени) и комбинированный режим ПХТ по схеме CVD (у 63% зарегистрирована гематологическая токсичность 3–4-й степени).

На фоне терапии анти-CTLA4 (ипилимумаб) и анти-PD1 (ниволумаб/пембролизумаб) моноклональными антителами объективные ответы не зарегистрированы. В группе ипилимумаба у 10% пациентов зарегистрирована стабилизация заболевания, в группе терапии анти-PD1 (ниволумаб/пембролизумаб) моноклональными антителами стабилизация зарегистрирована в 15,3% случаев. Низкая эффективность иммуноонкологических препаратов (анти-CTLA4/анти-PD-L), вероятно, обусловлена молекулярно-генетическими особенностями УМ, главным образом, низкой частотой соматических мутаций в УМ в отличие от максимальной частоты соматических мутаций при меланоме кожи.

Проанализировав эффективность различных вариантов лечения закономерен вопрос о целесообразности лечения пациентов с метастатической УМ.

Отдельные собственные клинические примеры длительной стабилизации на фоне лечения и данные литературы свидетельствует о том, что пациенты, которым проводилось лечение метастатической УМ (особенно с использованием локальных воздействий на метастазы в печени) живут дольше, чем пациенты с метастазами без лечения [76, 84, 5, 123, 149].

Кроме того, в марте 2018 г. впервые в мире были опубликованы клинические рекомендации NCCN, в которых, основываясь на результатах клинических исследований с небольшим числом пациентов, рекомендовано проведение системной лекарственной терапии не только иммуноонкологическими препаратами (ипилимумаб, ниволумаб, пембролизумаб или их комбинации), но и цитостатическими препаратами: дакарбазином, паклитакселом и комбинацией паклитаксела с карбоплатином.

В данной работе мы дополнительно проанализировали прогностическое значение демографических и клинико-биологических факторов. Безрецидивная

выживаемость у женщин была достоверно выше. Безрецидивная выживаемость в возрастной группе старше 64 лет также была выше, чем у пациентов младше 64 лет. И наоборот, общая выживаемость у пациентов младше 54 лет была достоверно выше, чем у пациентов старше 54 лет. Выживаемость пациентов с веретенноклеточным типом первичной опухоли была достоверно выше, чем при эпителиоидноклеточном или смешанном типе первичной опухоли. Медиана общей выживаемости пациентов при изолированном поражении печени была достоверно меньше чем у пациентов, у которых помимо метастазов в печень были и внепечёночные метастазы. Повышение уровня АСТ выше нормы было связано с уменьшением общей выживаемости.

В настоящий момент особое внимание уделяют факторам прогноза метастазирования. Уже сейчас можно стратифицировать пациентов на прогностические группы в зависимости от молекулярно-генетического статуса первичной опухоли [50].

Впервые, предположение о том, что время до появления метастазов в печени (менее 24 мес после первичного диагноза) может влиять на прогноз хирургического лечения по поводу солитарных очагов в печени, в своем исследовании описали Mariani P. и соавт. [84].

Полагаясь на собственный опыт лечения пациентов с метастатической УМ, опыт института Кюри [84], составлен алгоритм лечения пациентов с метастатической УМ.

Разделение пациентов на лечебные группы проводят в зависимости от сроков метастазирования (до 5 лет и более 5 лет от установления первичного диагноза). Основываясь на данных комплексного обследования пациента определяют распространённость и выраженность метастатического процесса (количество и размеры метастатических очагов). Кроме того, при выборе тактики лечения учитывают общий статус пациента по ECOG, активность печёночных трансаминаз (АЛТ, АСТ) и ЛДГ.

Группа пациентов со сроками метастазирования до 5 лет. Поскольку сроки метастазирования до 5 лет ассоциированы с наихудшим прогнозом вне

зависимости от объема метастатического поражения, рекомендуется проведение комбинированной химиотерапии. Наибольшая частота стабилизаций получена для комбинированной химиотерапии с включением паклитаксела и карбоплатина, треосульфана и гемцитабина, в связи с чем, целесообразно начинать лечение пациентов с метастатической УМ с применением одной из этих схем. После 2–4 курсов ПХТ оценивают динамику и при подтверждении стабилизации метастатического процесса рассматривают различные варианты локального лечения: хирургическое лечение, радиочастотную абляцию, стереотаксическую лучевую терапию.

При внепеченочном метастатическом поражении возможно назначение химиотерапии с включением дакарбазина, а также вариант комбинированной или монотерапии анти-CTLA4 и анти-PD1 моноклональными антителами.

При прогрессировании заболевания рекомендовано проведение трансартериальной химиоэмболизации. (рисунок 34).

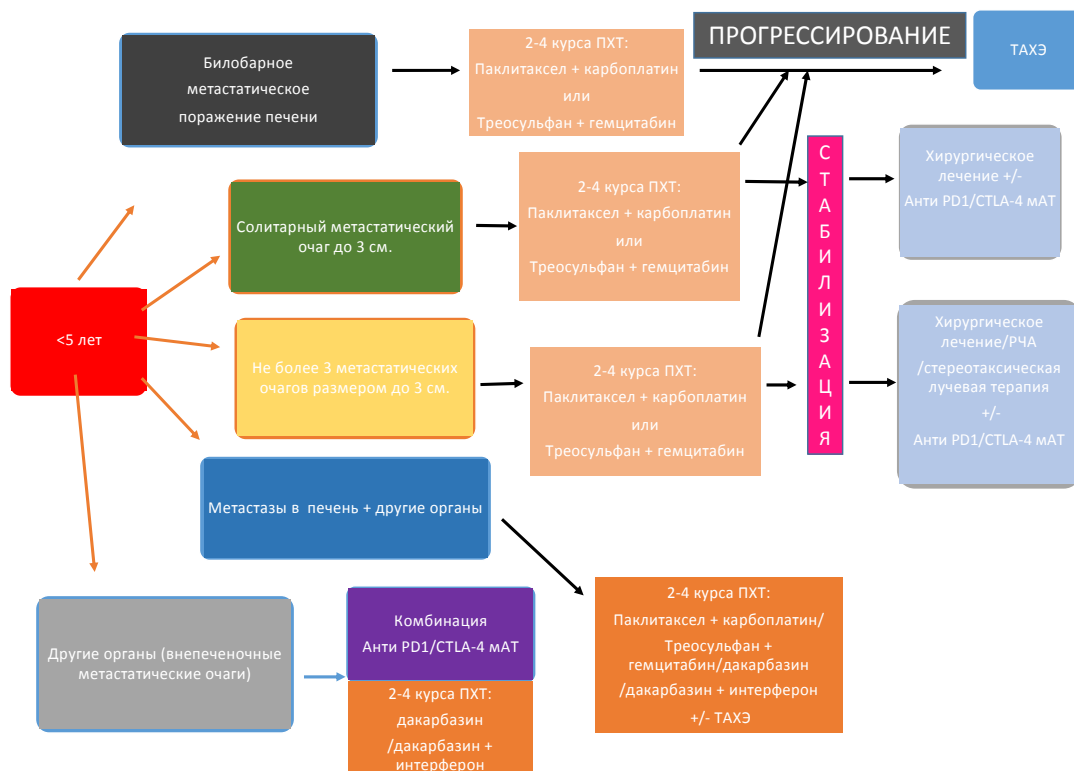


Рисунок 34. – Алгоритм лечения пациентов с метастатической увеальной меланомой (сроки метастазирования после лечения первичной опухоли меньше 5 лет).

Группа пациентов со сроками метастазирования свыше 5 лет. У пациентов этой группы при солитарном поражении печени (не более 3 очагов до 3 см в диаметре) лечение рекомендовано начинать с локальных методов воздействия: транстартертальная химиоэмболизация, радиочастотная абляция, стереотаксическая лучевая терапия, с дальнейшим решением вопроса о назначении комбинированной или монотерапии анти-CTLA4 и анти-PD1 моноклональными антителами. При сочетанном метастатическом поражении печени и других органов в качестве первой линии рекомендована терапия анти-CTLA4 и анти-PD1 моноклональными антителами (рисунок 35).

При прогрессировании заболевания рекомендовано проведение трансартериальной химиоэмболизации и комбинированной химиотерапии с включением паклитаксела и карбоплатина, треоосульфана и гемцитабина.

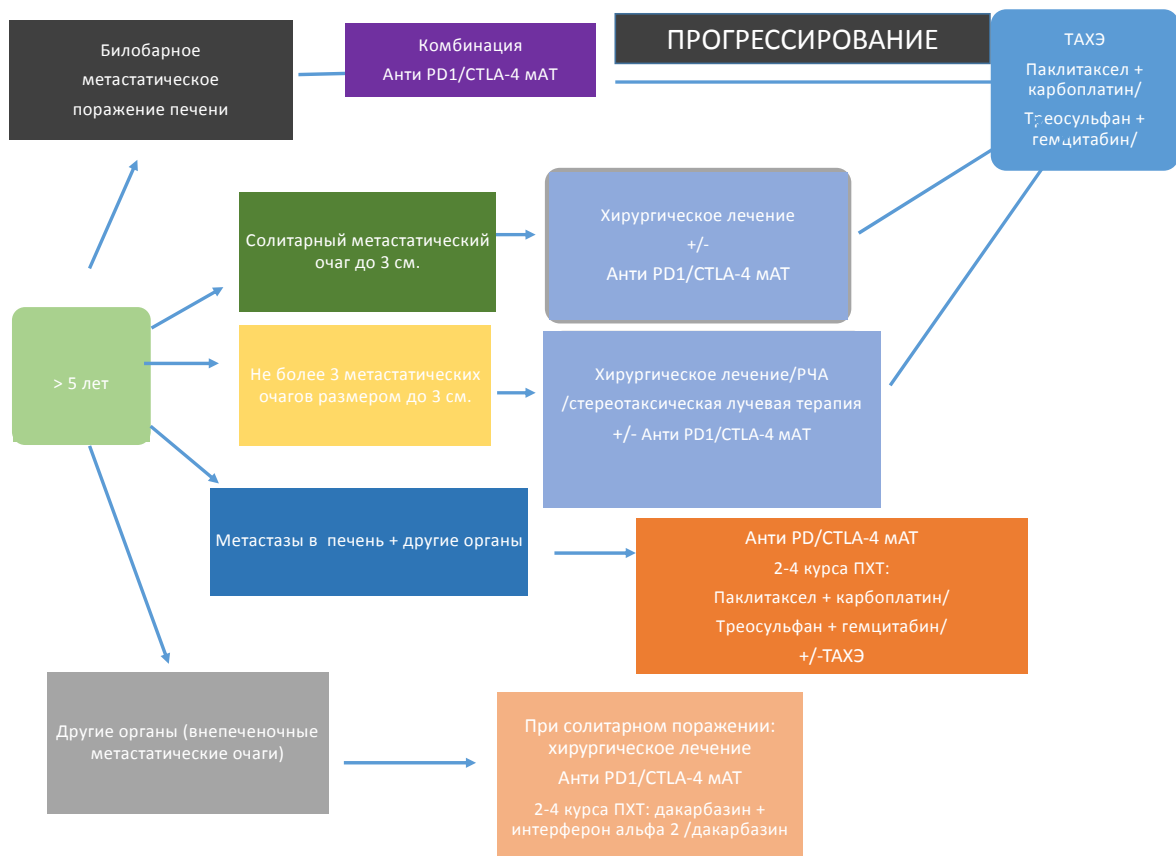


Рисунок 35. – Алгоритм лечения пациентов с метастатической увеальной меланомой (сроки метастазирования после лечения первичной опухоли свыше 5 лет).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая низкую заболеваемость УМ, но частое метастазирование УМ, отсутствие достаточного количества достоверных данных о лечении метастатических форм заболевания, поиск эффективных методов лечения остается актуальным у этой сложной группы больных.

Проведенное исследование позволило изучить особенности клинического течения УМ и выявить возможные факторы прогноза заболевания на достаточном объеме клинического материала.

Анализ эффективности и токсичности методов лечения метастатической УМ, применяемых в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, показал, что режимы химиотерапии не отличаются по эффективности друг от друга. Однако, в связи с большей частотой стабилизации опухолевого процесса при комбинированной химиотерапии с включением паклитаксела и карбоплатина, треоосульфана и гемцитабина при определении тактики ведения пациентов с распространенным метастатическим процессом и наихудшим прогнозом заболевания предпочтение следует отдавать этим режимам. При солитарных поражениях печени методом выбора остается локальное хирургическое лечение.

Анализ клинико-биологических и молекулярно-генетических особенностей УМ выявил отличия от кожной формы заболевания, обуславливающие низкую эффективность режимов химиотерапии и иммунотерапии анти-CTLA4 и анти-PD1 моноклональными антителами. При этом при внепеченочном метастатическом поражении возможно назначение химиотерапии с включением дакарбазина, а также варианта комбинированной или монотерапии анти-CTLA4 и анти-PD1 моноклональными антителами. При сочетанном метастатическом поражении печени и других органов в качестве первой линии рекомендуется терапия анти-CTLA4 и анти-PD1 моноклональными антителами.

Изучение молекулярно-генетических особенностей метастатической УМ показало, что в образцах метастатических опухолей чаще всего встречаются мутации в генах *GNAQ* (экзон 5) и *GNAI1* (экзон 5). Это имеет большое значение

для дальнейшего поиска эффективных методов персонифицированного лечения этой сложной группы пациентов.

ВЫВОДЫ

1. Особенности клинического течения увеальной меланомы по сравнению с кожной формой заболевания заключаются в более продолжительном времени до прогрессирования (медиана времени до прогрессирования 34 мес (95% ДИ 0–544 мес)) и преимущественном метастатизировании в печень (в 94% случаев).

2. Факторами неблагоприятного прогноза у пациентов с увеальной меланомой служат возраст моложе 64 лет ($p=0,016$), мужской пол ($p=0,039$), эпителиоидноклеточный гистологический тип первичной опухоли ($p=0,006$), наличие мутации в гене *GNA11* (экзон 5) ($p=0,03$).

3. Исследованные режимы химиотерапии не отличаются по эффективности друг от друга. При использовании режимов ПХТ паклитаксел и карбоплатин, гемцитабин и треосульфан наблюдается наибольшая частота стабилизации опухолевого процесса (41% и 45%, соответственно).

4. Наиболее токсичные режимы химиотерапии включают схему с использованием мустофорана (у 71% пациентов развилась тромбоцитопения 3–4-й степени) и комбинированный режим ПХТ по схеме CVD (у 63% зарегистрирована гематологическая токсичность 3–4-й степени).

5. Терапия анти-CTLA4 (ипилимумаб) и анти-PD1 (ниволумаб/пембролизумаб) моноклональными антителами у пациентов с метастатической увеальной меланомой характеризуется низкой эффективностью: в группе ипилимумаба у 10% пациентов зарегистрирована стабилизация заболевания, в группе терапии анти-PD1 (ниволумаб/пембролизумаб) моноклональными антителами — в 15,3% случаев.

6. Трансартериальная химиоэмболизация в первой линии у пациентов с изолированным поражением печени при увеальной меланоме неэффективна: медиана времени до прогрессирования составила 3 мес (95% ДИ 2–6 мес). Наибольшая частота побочных эффектов отмечена у пациентов, получавших карбоплатин (у 40% больных отмечено повышение АЛТ и АСТ, соответствующее гепатотоксичности 3-й степени).

7. Хирургическое лечение — метод выбора при солитарном поражении печени: медиана времени от операции до прогрессирования составила 18 мес (95% ДИ 2–64 мес).

8. Специфичными для увеальной меланомы являются активирующие мутации генов *GNAQ* и *GNA11* (83%).

9. При метастатической увеальной меланоме чаще всего встречаются мутации в генах *GNAQ* (экзон 5) и *GNA11* (экзон 5): в 42% и 36% случаев, соответственно. Реже встречаются мутации в гене *KIT* (экзон 11) и в гене *BRAF* (V600E): в 3% и 2% случаев, соответственно. В 14% метастатических увеальных меланом искомые мутации не присутствуют.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем пациентам с метастатической увеальной меланомой для оценки распространенности метастатического процесса необходимо проводить комплексное обследование с обязательным включением МРТ брюшной полости с в\в контрастированием или КТ брюшной полости с в\в контрастированием.

2. Пациентам с метастатической увеальной меланомой группы наихудшего прогноза (менее 5 лет от установления первичного диагноза) в первую линию терапии необходимо проводить комбинированную химиотерапию с включением паклитаксела и карбоплатина, треоосульфана и гемцитабина.

3. Пациентам с метастатической увеальной меланомой группы наихудшего прогноза (менее 5 лет от установления первичного диагноза) при внепеченочном метастатическом поражении необходимо проводить химиотерапию с включением дакарбазина, а также вариант комбинированной или монотерапии анти-CTLA4 и анти-PD1 моноклональными антителами.

4. При подтверждении стабилизации у пациентов с метастатической увеальной меланомой группы наихудшего прогноза после 2–4 курсов ПХТ рекомендуется проведение локального лечения: хирургическое лечение, радиочастотная абляция, стереотаксическая лучевая терапия.

5. Пациентам с метастатической увеальной меланомой группы наихудшего прогноза (менее 5 лет от установления первичного диагноза) с прогрессированием заболевания во вторую линию терапии рекомендовано проведение трансартериальной химиоэмболизации.

6. Пациентам с метастатической увеальной меланомой со сроками прогрессирования более 5 лет от установления первичного диагноза при солитарном поражении печени (не более 3 очагов до 3 см в диаметре) рекомендуется проведение локальных методов воздействия: транстартертальная химиоэмболизация, радиочастотная абляция, стереотаксическая лучевая терапия, с дальнейшим решением вопроса о назначении комбинированной или монотерапии анти-CTLA4 и анти-PD1 моноклональными антителами.

7. Пациентам с метастатической увеальной меланомой со сроками прогрессирования более 5 лет от установления первичного диагноза при сочетанном метастатическом поражении печени и других органов в качестве первой линии рекомендуется проведение терапии анти-CTLA4 и анти-PD1 моноклональными антителами.

8. Пациентам с метастатической увеальной меланомой со сроками прогрессирования более 5 лет от установления первичного диагноза при дальнейшем прогрессировании во вторую линию терапии рекомендуется проведение трансартериальной химиоэмболизации и комбинированной химиотерапии с включением паклитаксела и карбоплатина, треосульфана и гемцитабина.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АЛТ — аланинаминотрансфераза
- АСТ — аспартатаминотрансфераза
- ВВП — выживаемость без прогрессирования
- ДИ — доверительный интервал
- ДН — диспластический невус
- ИПП — изолированная печеночная перфузия
- КТ — компьютерная томография
- ЛДГ — лактатдегидрогеназа
- МРТ — магнитно-резонансная томография
- ОВ — общая выживаемость
- ОДМ — окулодермальный меланоцитоз
- ПО — полный ответ
- ПЦР — полимеразная цепная реакция
- ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография
- ПЭТ-КТ — позитронно-эмиссионная компьютерная томография
- ТАХЭ — трансартериальная химиоэмболизация
- ТИАБ — тонкоигольная аспирационная биопсия
- УЗИ — ультразвуковое исследование
- УМ — увеальная меланома
- ЧО — частичный ответ
- ЧПП — чрескожная печеночная перфузия
- АКТ — протеинкиназа В
- COMS — Collaborative Ocular Melanoma Study
- CVD — дакарбазин, цисплатин, винбластин
- NCCN — National Comprehensive Cancer Network (Национальная всеобщая онкологическая сеть)
- TCR — Т-клеточный рецептор

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Брендель, Д.И. Клинико-морфологическая характеристика больных с увеальной меланомой в г. Новосибирске / Д.И. Брендель, Т.А. Агеева, В.В. Лантух и др. // Бюллетень сибирской медицины. – 2004. – № 1. – С. 55-56.
2. Ковчина, К.И. Мутации в генах KIT, GNAQ, BRAF и RAS у больных увеальной меланомой/ К.И.Ковчина, И.С. Беляков, В.Г. Лихванцева, О.А. Анурова, Н.Н. Мазуренко // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. — 2011. — Т1, №3. — С. 48-53
3. Лукьянченко, А.Б. Современная тактика распознавания новообразований печени [Текст] / А.Б. Лукьянченко, Б.М. Медведева. — Москва: Изд. группа РОНЦ: Практическая медицина, 2015. — 183 с. ISBN 978-5-95340-191-4
4. Офтальмоонкология: руководство для врачей / Под ред. А.Ф. Бровкиной. – М.: Медицина, 2002. – 424 с.
5. Панова, И.Е. Первичные внутриглазные злокачественные опухоли в Челябинской области – клинико-эпидемиологические аспекты / И.Е. Панова, Д.А. Важенина, А.В. Пилат и др. // Современные технологии в дифференциальной диагностике и лечении внутриглазных опухолей. – М., 2007. – С. 25-29.
6. Саакян, С.В. Анализ метастазирования и выживаемости больных увеальной меланомой / С.В. Саакян, Т.В. Ширина // Опухоли головы и шеи. – 2012. – № 2. – С. 53-56. DOI:10.17650/2222-1468-2012-0-2-53-56.
7. Утяшев, И.А. Прогностическое значение экспрессии РТА при меланоме кожи: дисс.... канд.мед.наук: 14.01.12/ Утяшев Игорь Аглямич. —М., 2017. — 188 с.
8. Alexander, H.R. Development of isolated hepatic perfusion via the operative and percutaneous techniques for patients with isolated and unresectable liver metastases / H.R. Alexander, C.C. Butler // Cancer J. – 2010. – Vol. 16(2). – P. 132-141.

9. All-Ericsson, C. Insulin-like growth factor-1 receptor in uveal melanoma: a predictor for metastatic disease and a potential therapeutic target / C. All-Ericsson, L. Girnita, S. Seregard et al. // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2002. – Vol. 43. – P.1-8.
10. Ambrosini, G. Identification of unique MEK-dependent genes in GNAQ mutant uveal melanoma involved in cell growth, tumor cell invasion, and MEK resistance / G. Ambrosini, C. A. Pratilas, L. X. Qin et al. // *Clin. Cancer Res.* – 2012. – Vol.18. – P. 3552-3561.
11. Ambrosini, G. Inhibition of mutant GNAQ signaling in uveal melanoma induces AMPK-dependent autophagic cell death / G. Ambrosini, E. Musi, A.L. Ho et al. // *Mol. Cancer Ther.* – 2013. – Vol.12. – P.768-776.
12. Andreoli M.T. Epidemiological trends in uveal melanoma/ M.T. Andreoli 1, W.F. Mieler 1, Y.I. Leiderman // *Br. J. Ophthalmol.* — 2015. — T.99(11). — P.1550-3
13. Atzpodien, J. Chemoimmunotherapy of advanced malignant melanoma: sequential administration of subcutaneous interleukin-2 and interferon-alpha after intravenous dacarbazine and carboplatin or intravenous dacarbazine, cisplatin, carmustine and tamoxifen / J. Atzpodien, E. Lopez Hänninen, H. Kirchner et al. // *Eur. J. Cancer.* – 1995. – Vol. 31A(6). – P. 876-881.
14. Atzpodien, J. Cisplatin, gemcitabine and treosulfan is effective in chemotherapy-pretreated relapsed stage IV uveal melanoma patients / J. Atzpodien, K. Terfloth, M. Fluck et al. // *Cancer Chemother. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 62. – P. 685-688.
15. Bakalian, S. Molecular Pathways Mediating Liver Metastasis in Patients with Uveal Melanoma / S. Bakalian, J.C. Marshall, P. Logan et al. // *Clin. Cancer Res.* – 2008. – Vol.14 (4). – P. 951-956. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-06-2630.
16. Banerji, U. The first-in-human study of the hydrogen sulfide (Hyd-sulfide) capsule of the MEK1/2 inhibitor AZD6244 (ARRY-142886): a phase I open-label multicenter trial in patients with advanced cancer / U. Banerji, D.R. Camidge, H.M. Verheul et al. // *Clin Cancer Res.* – 2010. – Vol.16. – P. 1613-1623.

17. Bauer, J. Oncogenic GNAQ mutations are not correlated with disease-free survival in uveal melanoma / J. Bauer, E. Kilic, J. Vaarwater et al. // *Br. J. Cancer.* – 2009. – Vol. 101. – P. 813-815.
18. Becker, J.C. Treatment of disseminated ocular melanoma with sequential fotemustine, interferon alpha, and interleukin 2 / J.C. Becker, P. Terheyden, E. Kampgen et al. // *Br. J. Cancer.* – 2002. – Vol. 87. – P. 840-845.
19. Bedikian, A.Y. A pilot study with vincristine sulfate liposome infusion in patients with metastatic melanoma / A.Y. Bedikian, N.E. Papadopoulos, K.B. Kim et al. // *Melanoma Res.* – 2008. – Vol. 18(6). – P. 400-404.
20. Bedikian, A.Y. Phase II evaluation of temozolomide in metastatic choroidal melanoma / A.Y. Bedikian, N. Papadopoulos, C. Plager et al. // *Melanoma Res.* – 2003. – Vol.13 (3). – P. 303-306.
21. Bedikian, A.Y. Treatment of uveal melanoma metastatic to the liver: a review of the M. D. Anderson Cancer Center experience and prognostic factors/ A.Y. Bedikian, S.S. Legha, G. Mavligit et al. // *Cancer.* — 1995. — T.76(9). —P.1665–1670
22. Bol, K.F. Long Overall Survival After Dendritic Cell Vaccination in Metastatic Uveal Melanoma Patients / K.F. Bol, H.W. Mensink, E.H.J.G. Aarntzen et al. // *Am. J. Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 158, Iss. 5. – P. 939-947.
23. Bossi, G. ImmTAC-redirected tumour cell killing induces and potentiates antigen cross-presentation by dendritic cells / G. Bossi, S. Buisson, J. Oates et al. // *Cancer Immunol. Immunother.* – 2014. – Vol. 63(5). – P. 437-448.
24. Bronkhorst, I.H. Detection of M2-macrophages in uveal melanoma and relation with survival / I.H. Bronkhorst, L.V. Ly, E.S. Jordanova et al. // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2011. – Vol. 52. – P. 643-650.
25. Cantore, M. Intra-arterial hepatic carboplatin-based chemotherapy for ocular melanoma metastatic to the liver. Report of a phase II study. / M. Cantore, G. Fiorentini, E. Aitini et al. // *Tumori.* — 1994. — T.80(1). — P.37–39
26. Carvajal, R.D. Effect of selumetinib vs chemotherapy on progression-free survival in uveal melanoma: A randomized clinical trial / R.D. Carvajal, J.A. Sosman, J.F. Quevedo et al. // *JAMA.* – 2014. – Vol. 311(23). – P. 2397-2405.

27. Carvajal, R.D. Phase II study of selumetinib (sel) versus temozolomide (TMZ) in gnaq/Gna11 (Gq/11) mutant (mut) uveal melanoma (UM) / R.D. Carvajal, J.A. Sosman, F. Quevedo et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2013. – Vol. 31. – Abstr. CRA9003.
28. Carvajal, R.D. Study design and rationale for a randomised, placebo-controlled, double-blind study to assess the efficacy of selumetinib (AZD6244; ARRY-142886) in combination with dacarbazine in patients with metastatic uveal melanoma (SUMIT) / R.D. Carvajal, G.K. Schwartz, H. Mann et al. // *BMC Cancer.* – 2015. – Vol.15. – P. 467.
29. Carvajal, R.D. SUMIT: Phase III, randomized, placebo-controlled, double-blind trial of selumetinib in combination with dacarbazine in patients with metastatic uveal melanoma / R.D. Carvajal, S. Piperno-Neumann, E. Kapiteijn et al. // *Society for Melanoma Research Congress San Francisco, CA, USA. 18-21 Nov. 2015.* – San Francisco, 2015.
30. Caujolle, J.P. Proton beam radiotherapy for uveal melanomas at nice teaching hospital: 16 years' experience / J.P. Caujolle, H. Mammar, E. Chamorey et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2010. – Vol. 78. – P. 98-103.
31. Chen, X. Combined PKC and MEK inhibition in uveal melanoma with GNAQ and GNA11 mutations / X. Chen, Q. Wu, L. Tan et al. // *Oncogene.* – 2014. – Vol. 33. – P. 4724-4734.
32. Coupland, S. E., Lake S. L., Zeschnigk M. et al. Molecular pathology of uveal melanoma / S.E. Coupland, S.L. Lake, M. Zeschnigk et al. // *Eye (Lond).* — 2013. — 27(2). — P.230–42.
33. Damato, B. Estimating prognosis for survival after treatment of choroidal melanoma / B. Damato, A. Eleuteri, A.F. Taktak // *Prog. Retinal Eye Res.* – 2011. – Vol. 30. – P. 285-295.
34. Damato, B. Genotypic profiling of 452 choroidal melanomas with multiplex ligation-dependent probe amplification / B. Damato, J.A. Dopierala, S.E. Coupland // *Clin. Cancer Res.* – 2010. – Vol. 16. – P. 6083-6092.

35. Damato, B.E. Differences in uveal melanomas between men and women from British Isles / B.E. Damato, S.E. Coupland // *Eye (Lond)*. – 2012. – Vol. 26(2). – P. 292-299. Doi:10.1038/eye.2011.272.
36. Damato, B.E. Tumour-associated retinal pigment epitheliopathy / B.E. Damato, W.S. Foulds // *Eye (Lond)*. – 1990. – Vol. 4. – P. 382-387.
37. Daud, A. Activity of cabozantinib in metastatic uveal melanoma: updated results from a phase II randomized discontinuation trial (RDT) / A. Daud, H.M. Kluger, G. Edelman et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2013. – Vol. 31(Suppl.). – Abstr. 9094.
38. Dayani, P.N. Hepatic metastasis from uveal melanoma: angiographic pattern predictive of survival after hepatic arterial chemoembolization / P.N. Dayani, J.E. Gould, D.B. Brown et al. // *Arch. Ophthalmol.* — 2009. — T.127(5). — P.628–632
39. Desjardins, L. Treatment of uveal melanoma by accelerated proton beam / L. Desjardins, L. Lumbroso-Le Rouic, C. Levy-Gabriel et al. // *Develop Ophthalmol.* – 2012. – Vol. 49. – P. 41-57.
40. Diener-West, M. 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 al. // *Arch Ophthalmol.* – 2005. – Vol. 123. – P. 1639-1643.
41. Economou, M.A. 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 al. // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2005. – Vol. 46. – P. 4372-4375.
42. Economou, M.A. 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 al. // *Invest Ophthalmol. Vis. Sci.* — 2005. — T.46(12). — P.4372-5.
43. Ellerhorst, J.A. Phase II trial of 9-nitrocamptothecin (RFS 2000) for patients with metastatic cutaneous or uveal melanoma / J.A. Ellerhorst, A.Y. Bedikian, T.M. Smith et al. // *Anticancer Drugs.* – 2002. – Vol. 13. – P. 169-172.

44. Eschelmann, D.J. Transhepatic Therapies for Metastatic Uveal Melanoma / D.J. Eschelmann, C.F. Gonsalves, T.Sato // *Semin. Intervent. Radiol.* – 2013. –30(1). – P. 39-48. doi: 10.1055/s-0033-1333652.
45. Falchook, G.S. Activity of the oral MEK inhibitor trametinib in patients with advanced melanoma: a phase 1 dose-escalation trial / G.S. Falchook, K.D. Lewis, J.R. Infante et al. // *Lancet Oncol.* – 2012. – Vol.13. – P. 782-789.
46. Flaherty, L.E. Metastatic melanoma from intraocular primary tumors: the Southwest Oncology Group experience in phase II advanced melanoma clinical trials / L.E. Flaherty, J.M. Unger, P.Y. Liu et al. // *Am. J. Clin. Oncol.* – 1998. – Vol. 21(6). – P. 568-572.
47. Frenkel, S. Long-term survival of uveal melanoma patients after surgery for liver metastases / S. Frenkel, I. Nir, K. Hendler et al. // *Br. J. Ophthalmol.* –2009. – Vol. 93. – P.1042-1046.
48. Gaudi, S. Molecular bases of cutaneous and uveal melanomas / S. Gaudi, J.L. Messina // *Patholog. Res Int.* – 2011. – Vol. 2011. Article ID 159421. Doi: 10.4061/2011/159421.
49. Gerber, H.P. Pharmacology and pharmacodynamics of bevacizumab as monotherapy or in combination with cytotoxic therapy in preclinical studies / H.P. Gerber, N. Ferrara // *Cancer Res.* – 2005. – Vol. 65. – P. 671-680.
50. Griewank, K.G. Genetic and clinicopathologic analysis of metastatic uveal melanoma / K.G. Griewank., J. van de Nes, B. Schilling et al. // *Mod. Pathol.* — 2014. — T. 27(2). — P.175–83.
51. Guenel, P. Occupational risk factors, ultraviolet radiation, and ocular melanoma: a case-control study in France / P. Guenel, L. Laforest, D. Cyr et al. // *Cancer Causes Control.* – 2001. – Vol. 12, N 5. – P. 451-459.
52. Gupta, S. Hepatic artery chemoembolization in patients with ocular melanoma metastatic to the liver: response, survival, and prognostic factors / S. Gupta, A.Y. Bedikian, J. Ahrar et al. // *Am. J. Clin. Oncol.* — 2010. — T. 33(5). — P. 474–480

53. Hammer, H. Dysplastic nevi are a risk factor for uveal melanoma / H. Hammer, J. Olah, E. Toth-Molnar // *Eur. J. Ophthalmol.* – 1996. – Vol. 6, N 4. – P. 472-474.
54. Harbour, J.W. Frequent mutation of BAP1 in metastasizing uveal melanomas / J.W. Harbour, M.D. Onken, E.D. Roberson et al. // *Science.* – 2010. – Vol. 330. – P. 1410-1413.
55. Hawkes, J.E. Lack of GNAQ and GNA11 Germ-Line Mutations in Familial Melanoma Pedigrees with Uveal Melanoma or Blue Nevi / J.E. Hawkes, J. Campbell, D. Garvin et al. // *Front Oncol.* – 2013. – Vol. 3. – P. 160. Doi: 10.3389/fonc.2013.00160.
56. Hawkins, B.S. Collaborative ocular melanoma study randomized trial of I-125 brachytherapy / B.S. Hawkins // *Clin. Trials.* – 2011. – Vol. 8. – P. 661-673.
57. Herwig, M.C. Role of macrophages in uveal melanoma / M.C. Herwig, H.E. Grossniklaus // *Exp. Rev. Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 6. – P. 405-407.
58. Hofmann, U.B. Overexpression of the KIT/SCF in uveal melanoma does not translate into clinical efficacy of imatinib mesylate / U.B. Hofmann, C.S. Kauczok-Vetter, R. Houben et al. // *Clin. Cancer Res.* – 2009. – Vol. 15. – P. 324-329.
59. Homsy, J. Phase 2 open-label study of weekly docosahexaenoic acid-paclitaxel in patients with metastatic uveal melanoma / J. Homsy, A.Y. Bedikian, N.E. Papadopoulos et al. // *Melanoma Res.* – 2010. – Vol. 20(6). – P. 507-510.
60. Huppert, P.E. Transarterial chemoembolization of liver metastases in patients with uveal melanoma / P.E. Huppert, G. Fierlbeck, P. Pereira et al. // *Eur. J. Radiol.* – 2010. – Vol. 74. – e38-44.
61. Iams, W.T. Novel Targeted Therapies for Metastatic Melanoma / W.T. Iams, J.A. Sosman, S. Chandra // *Cancer J.* – 2017. – Vol. 23(1). – P. 54-58.
62. Infante, J.R. Safety, pharmacokinetic, pharmacodynamic, and efficacy data for the oral MEK inhibitor trametinib: a phase 1 dose-escalation trial / J.R. Infante, L.A. Fecher, G.S. Falchook et al. // *Lancet Oncol.* – 2012. – Vol.13. – P.773-781.

63. Jager, M.J. Macrophages in uveal melanoma and in experimental ocular tumor models: friends or foes? / M.J. Jager, L.V. Ly, M. El Filali et al. // *Prog. Retinal Eye Res.* – 2011. – Vol. 30. – P. 129-146.
64. Joshua, A.M. A phase 2 study of tremelimumab in patients with advanced uveal melanoma / A.M. Joshua, J.G. Monzon, C. Mihalcioiu et al. // *Melanoma Res.* – 2015. – Vol. 25. – P. 342-347.
65. Jovanovic, P. et al. Ocular melanoma: an overview of the current status / P. Jovanovic, M. Mihajlovic, J. Djordjevic-Jocic et al. // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* — 2013. — T. 6(7). — 1230–1244.
66. Margo, C.E. The Collaborative Ocular Melanoma Study: an overview / C.E. Margo // *Cancer Control.* — 2004. — T.11(5). — 304–309.
67. Keunen, J.E.E. Oogsparende behandeling van het uveamelanoom / J.E.E. Keunen, J.C. Bleeker // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* – 1997. – Vol.141, N 42. – P. 2005-2009.
68. Kirkwood, J.M. Phase II, open-label, randomized trial of the MEK1/2 inhibitor selumetinib as monotherapy versus temozolomide in patients with advanced melanoma / J.M. Kirkwood, L. Bastholt, C. Robert et al. // *Clin. Cancer Res.* – 2012. – Vol. 18. – P. 555-567.
69. Kivela, T. Bleomycin, vincristine, lomustine and dacarbazine (BOLD) in combination with recombinant interferon alpha-2b for metastatic uveal melanoma / T. Kivela, S. Suci, J. Hansson et al. // *Eur. J. Cancer.* – 2003. – Vol. 39. – P.1115-1120.
70. Klingenstein, A. Radioembolization as locoregional therapy of hepatic metastases in uveal melanoma patients / A. Klingenstein, A.R. Haug, C.J. Zech et al. // *Cardiovasc Intervent Radiol.* – 2013. – Vol. 36. – P. 158-165.
71. Kottschade, L.A. The use of pembrolizumab for the treatment of metastatic uveal melanoma / L.A. Kottschade, R.R. McWilliams, S. Markovic et al. // *Melanoma Res.* – 2016. – Vol. 26(3). – P. 300-303. doi: 10.1097/CMR.0000000000000242.
72. Krantz, B. A. Uveal melanoma: epidemiology, etiology, and treatment of primary disease / B. A. Krantz, N. Dave, K. M. Komatsubara et al. // *Clin Ophthalmol.* — 2017. — T.11. — P. 279–289.

73. Lagouros, E. Infiltrative T regulatory cells in enucleated uveal melanomas / E. Lagouros, D. Salomao, E. Thorland et al. // *Trans Am. Ophthalmol. Soc.* – 2009. – Vol. 107. – P. 223-228.
74. Landreville, S. Histone deacetylase inhibitors induce growth arrest and differentiation in uveal melanoma / S. Landreville, O.A. Agapova, K.A. Matatall et al. // *Clin. Cancer Res.* – 2012. – Vol. 18(2). – P. 408-416.
75. Lane, A.M. Adjuvant interferon therapy for patients with uveal melanoma at high risk of metastasis / A.M. Lane, K.M. Egan, D. Harmon et al. // *Ophthalmology.* – 2009. – Vol. 116. – P. 2206-2212.
76. Lane, A.M. Survival Rates in Patients After Treatment for Metastasis From Uveal Melanoma / A.M. Lane, I.K. Kim, E.S. Gragoudas // *JAMA Ophthalmol.* – 2018. – Vol. 136(9). – P. 981-986. doi:10.1001/jamaophthalmol.2018.2466.
77. Laurent, C. High PTP4A3 phosphatase expression correlates with metastatic risk in uveal melanoma patients / C. Laurent, F. Valet, N. Planque et al. // *Cancer Res.* – 2011. – Vol. 71. – P. 666-674.
78. Leyvraz, S. Randomized phase III trial of intravenous (IV) versus hepatic intra-arterial (HIA) fotemustine in patients with liver metastases from uveal melanoma: final results of the EORTC 18021 study / S. Leyvraz, S. Suci, S. Piperno-Neumann et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2012. – Vol. 30. – Abstr. 8532.
79. Maat, W. Monosomy of chromosome 3 and an inflammatory phenotype occur together in uveal melanoma / W. Maat, L.V. Ly, E.S. Jordanova et al. // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2008. – Vol. 49. – P. 505-510.
80. Makitie, T. Microvascular density in predicting survival of patients with choroidal and ciliary body melanoma / T. Makitie, P. Summanen, A. Tarkkanen et al. // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 1999. – Vol. 40. – P. 2471-2480.
81. Makitie, T. Tumor-infiltrating macrophages (CD68(+) cells) and prognosis in malignant uveal melanoma / T. Makitie, P. Summanen, A. Tarkkanen et al. // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2001. – Vol. 42. – P. 1414-1421.
82. Mallikarjuna, K. Expression of epidermal growth factor receptor, ezrin, hepatocyte growth factor, and c-Met in uveal melanoma: an immunohistochemical

study / K. Mallikarjuna, V. Pushparaj, J. Biswas et al. // *Curr. Eye Res.* – 2007. – Vol. 32. – P. 281-290.

83. Mallone, S. Descriptive epidemiology of malignant mucosal and uveal melanomas and adnexal skin carcinomas in Europe / S. Mallone, E. De Vries, M. Guzzo et al. // *Eur. J. Cancer.* – 2012. – Vol. 48. – P.1167-1175.

84. Mariani, P. Surgical management of liver metastases from uveal melanoma: 16 years' experience at the Institut Curie / P. Mariani, S. Piperno-Neumann, V. Servois et al. // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2009. – Vol. 35. – P. 1192-1197.

85. Materin. M.A. The Relationship Between Cutaneous and Uveal Melanoma These different entities share some similarities / M A. Materin // *Retina today.* — 2011. — November-December. — P. 38-60

86. Mavligit, G.M. Regression of ocular melanoma metastatic to the liver after hepatic arterial chemoembolization with cisplatin and polyvinyl sponge / G.M. Mavligit, C. Charnsangavej, C.H. Carrasco et al. // *J. Am. Med. Assoc.* –1988. – Vol. 260. – P. 974-976.

87. Middleton, M. Safety, pharmacokinetics and efficacy of IMCgp100, a first-in-class soluble TCR-antiCD3 bispecific t cell redirector with solid tumour activity: Results from the FIH study in melanoma / M. Middleton, N. Steven, T. Evans et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2016. – Vol. 34:15_suppl. – P. 3016-3016.

88. Miller, B. Ocular malignant melanoma in South African blacks / B. Miller, C. Abrahams, G.C. Cole et al. // *Br. J. Ophthalmol.* – 1981. – Vol. 65. – P. 720-722.

89. Moan, J. Ultraviolet radiation and malignant melanoma / J. Moan, A.C. Porojnicu, A. Dahlback // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2008. – Vol. 624. – P.104-116.

90. Moser, J.C. The Mayo Clinic experience with the use of kinase inhibitors, ipilimumab, bevacizumab, and local therapies in the treatment of metastatic uveal melanoma / J.C. Moser, J.S. Pulido, R.S. Dronca et al. // *Melanoma Res.* – 2015. – Vol. 25. – P. 59-63.

91. Nathan, F. Response to combination chemotherapy of liver metastasis from choroidal melanoma compared with cutaneous melanoma / F. Nathan, T. Sato, E. Hart //

Presented at: Annual meeting of the American Society of Clinical Oncology. April 10–13, 1994. San Francisco, CA, USA. – San Francisco, 1994.

92. Nathan, F.E. BOLD+interferon in the treatment of metastatic uveal melanoma: first report of active systemic therapy / F.E. Nathan, D. Berd, T. Sato et al. // *J. Exp Clin. Cancer Res.* – 1997. – Vol.16 (2). – P. 201-208.

93. Neale, M.H. Combination chemotherapy for choroideal melanoma: ex vivo chemosensitivity to treosulfan with gemcitabine or cytosine arabinoside / M.H. Neale, N. Myatt, I.A. Cree et al. // *Br. J. Cancer.* – 1999. – Vol. 79. – P.1487-1493.

94. Neale, M.H. Comparison of the ex vivo chemosensitivity of uveal and cutaneous melanoma / M.H. Neale, N.E. Myatt, G.G. Khoury et al. // *Melanoma Res.* – 2001. – Vol.11. – P. 601-609.

95. O’Neill, P. A. A prospective single arm phase II study of dacarbazine and treosulfan as first-line therapy in metastatic uveal melanoma / P.A. O’Neill, M. Butt, C.V. Eswar et al. // *Melanoma Res.* – 2006. – Vol. 16. – P. 245-248.

96. Oates, J. ImmTACs for targeted cancer therapy: Why, what, how, and which / J. Oates, N.J. Hassan, B.K. Jakobsen // *Mol. Immunol.* – 2015. – Vol. 67(2 Pt A). – P. 67-74.

97. Olofsson, R. Isolated hepatic perfusion for ocular melanoma metastasis: registry data suggests a survival benefit / R. Olofsson, C. Cahlin, C. All-Ericsson et al. // *Ann Surg. Oncol.* – 2014. – Vol. 21. – P. 466-472.

98. Onken, M.D. Association between gene expression profile, proliferation and metastasis in uveal melanoma / M.D. Onken, L.A. Worley, J.W. Harbour // *Curr. Eye Res.* – 2010. – Vol. 35. – P. 857-863.

99. Onken, M.D. Functional gene expression analysis uncovers phenotypic switch in aggressive uveal melanomas / M.D. Onken, J.P. Ehlers, L.A. Worley et al. // *Cancer Res.* – 2006. – Vol. 66. – P. 4602-4609.

100. Onken, M.D. Gene expression profiling in uveal melanoma reveals two molecular classes and predicts metastatic death / M.D. Onken, L.A. Worley, J.P. Ehlers // *Cancer Res.* – 2004. – Vol. 64. – P. 7205-7209.

101. Onken, M.D. Oncogenic mutations in GNAQ occur early in uveal melanoma / M.D. Onken, L.A. Worley, M.D. Long et al. // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2008. – Vol. 49. – P. 5230-5234.
102. Pandiani, C. Focus on cutaneous and uveal melanoma specificities / C. Pandiani, G.E. Béranger, J. Leclerc et al. // *Genes Dev.* — 2017. — T.31(8). — P.724-743.
103. Patel, K. Chemoembolization of the hepatic artery with BCNU for metastatic uveal melanoma: results of a phase II study. / K. Patel, K. Sullivan, D. Berd et al. // *Melanoma Res.* — 2005. — T.15(4). — P.297–304
104. Penel, N. O-Mel-Inib: a Cancero-pole Nord-Ouest multicenterphase II trial of high-dose imatinibmesylate in metastatic uveal melanoma / N. Penel, C. Delcambre, X. Durando et al. // *Investig New Drugs.* – 2008. – Vol. 26. – P. 561-565.
105. Pereira, P.R. The role of c-kit and imatinib mesylate in uveal melanoma / P.R. Pereira, A.N. Odashiro, J.C. Marshall, et al. // *J. Carcinogenesis.* – 2005. – Vol. 4. – P.19.
106. Peters, S. Intra-arterial hepatic fotemustine for the treatment of liver metastases from uveal melanoma: experience in 101 patients / S. Peters, V. Voelter, L. Zografos et al. // *Ann Oncol.* – 2006. – Vol. 17. – P. 578-583.
107. Petrausch, U. Significance of gene expression analysis in uveal melanoma in comparison to standard risk factors for risk assessment of subsequent metastases / U. Petrausch, P. Martus, H. Tonnies et al. // *Eye (Lond).* – 2008. – Vol. 22. – P. 997-1007.
108. Pfohler, C. Treosulfan and gemcitabine in metastatic uveal melanoma patients: results of a multicenter feasibility study / C. Pfohler, I.A. Cree, S. Ugurel et al. // *Anti-Cancer Drugs. J.* – 2003. – Vol. 14(5). – P. 337-340. DOI: 10.1097/01.cad.0000070764.25457.ce
109. Pigment cell melanoma research. — 2012. — T.25 (2). — P. 171-181
110. Pingpank, J.F. A phase III random assignment trial comparing percutaneous hepatic perfusion with melphalan (PHP-mel) to standard of care for patients with hepatic metastases from metastatic ocular or cutaneous melanoma / J.F.

Pingpank, M.S. Hughes, H.R. Alexander et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol. 28(Suppl). – Abstr. LBA8512.

111. Piperno-Neumann, S. BEVATEM: Phase II study of bevacizumab (B) in combination with temozolomide (T) in patients (pts) with first-line metastatic uveal melanoma (MUM): final results / S. Piperno-Neumann, V. Servois, F.-C. Bidard et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2013. – Vol.31 (Suppl). – Abstr. 9057.

112. Proebstle, T.M. A phase II study of dacarbazine, cisplatin, interferon-alpha and high-dose interleukin-2 in “poor-risk” metastatic melanoma / T.M. Proebstle, C. Scheibenbogen, W. Sterry et al. // *Eur. J. Cancer.* – 1996. – Vol. 32A(9). – P.1530-1533.

113. Pyrhönen, S. A promising interferon plus four-drug chemotherapy regimen for metastatic melanoma / S. Pyrhönen, M. Hahka-Kemppinen, T. Muhonen // *J. Clin. Oncol.* –1992. – Vol.10 (12). – P.1919-1926.

114. Pyrhönen, S. Chemoimmunotherapy with bleomycin, vincristine, lomustine, dacarbazine (BOLD), and human leukocyte interferon for metastatic uveal melanoma / S. Pyrhönen, M. Hahka-Kemppinen, T. Muhonen et al // *Cancer.* – 2002. – Vol. 95(11). – P. 2366-2372.

115. Richtig, E. Ocular melanoma: epidemiology, clinical presentation and relationship with dysplastic nevi / E. Richtig, G. Langmann, K. Müllner et al. // *Ophthalmologica.* – 2004. – Vol. 218, N 2. – P.111-114.

116. Sacco, J.S. Sunitinib versus dacarbazine as first-line treatment in patients with metastatic uveal melanoma / J. S. Sacco, P.D. Nathan, S. Danson et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2013. – Vol. 31(Suppl.). – Abstr. 9031.

117. Saraiva, V.S. Immunohistochemical expression of phospho-Akt in uveal melanoma / V.S. Saraiva, A.L. Caissie, L. Segal et al. // *Melanoma Res.* – 2005. – Vol.15. – P. 245-250.

118. Sato, T. Lack of effect from chemoembolization for liver metastasis from uveal melanoma. / T. Sato, F.E. Nathan, D. Berd, et al. // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* — 1995. — №14. — P.415

119. Schmidt-Hieber, M. A phase II study of bendamustine chemotherapy as second-line treatment in metastatic uveal melanoma / M. Schmidt-Hieber, A. Schmittel, E. Thiel et al. // *Melanoma Res.* – 2004. – Vol. 14. – P. 439-442.

120. Schmidt-Pokrzywniak, A. Positive interaction between light iris color and ultraviolet radiation in relation to the risk of uveal melanoma: a case-control study / A. Schmidt-Pokrzywniak, K.H. Jockel, N. Bornfeld et al. // *Ophthalmology.* – 2009. – Vol. 116. – P. 340-348.

121. Schmittel, A. 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 al. // *U. Ann. Oncol.* – 2006. – 17(12). – P. 1826-1829.

122. Schmittel, A. Phase II trial of cisplatin, gemcitabine and treosulfan in patients with metastatic uveal melanoma / A. Schmittel, M.E. Scheulen, N.E. Bechrakis et al. // *U. Melanoma Res.* – 2005. – Vol. 15(3). – P. 205-207.

123. Schmittel, A. A two-cohort phase II clinical trial of gemcitabine plus treosulfan in patients with metastatic uveal melanoma / A. Schmittel, R. Schuster, N.E. Bechrakis // *Melanoma Res.* — 2005. — T. 15. — P.447–451

124. Scholes, A.G. Monosomy 3 in uveal melanoma: correlation with clinical and histologic predictors of survival / A.G. Scholes, B.E. Damato, J. Nunn et al. // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2003. – Vol. 44. – P.1008-1011.

125. Schuster, R. Transarterial chemoembolization of liver metastases from uveal melanoma after failure of systemic therapy: toxicity and outcome / R. Schuster, M. Lindner, F. Wacker et al. // *Melanoma Res.* – 2010. – Vol. 20. – P. 191-196.

126. Seddon, J.M. Host factors, UV radiation, and risk of uveal melanoma. A case-control study / J.M. Seddon, E.S. Gragoudas, R.J. Glynn et al. // *Arch. Ophthalmol.* – 1990. – Vol. 108, N 9. – P. 1274-1280.

127. Seregard, S. Posterior uveal melanoma / S. Seregard // *Acta Ophthalmol. Scand.* – 1996. – Vol. 74, N 4. – P. 315-329.

128. Servois, V. Preoperative staging of liver metastases from uveal melanoma by magnetic resonance imaging (MRI) and fluorodeoxyglucose-positron emission

tomography (FDG-PET) / V. Servois, P. Mariani, C. Malhaire et al. // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2010. – Vol. 36. – P. 189-194.

129. Shah, C.P. Intermittent and chronic ultraviolet light exposure and uveal melanoma: a meta-analysis / C.P. Shah, E. Weis, M. Lajous et al. // *Ophthalmology.* – 2005. – Vol. 112. – P. 1599-1607.

130. Sica, A. Altered macrophage differentiation and immune dysfunction in tumor development / A. Sica, V. Bronte // *J. Clin. Investig.* – 2007. – Vol. 117. – P. 1155-1166.

131. Siegel, R. Cancer statistics, 2014 / R. Siegel, J. Ma, Z. Zou et al. // *CA Cancer J. Clin.* – 2014. – Vol. 64. – P. 9-29.

132. Singh, A.D. Incidence of uveal melanoma in the United States: 1973–1997 / A.D. Singh, A. Topham // *Ophthalmology.* – 2003. – Vol. 110, N 5. – P. 956-961.

133. Singh, A.D. Lifetime prevalence of uveal melanoma in white patients with oculo(dermal) melanocytosis / A.D. Singh, P. De Potter, B.A. Fijal // *Ophthalmology.* – 1998. – Vol. 105, N 1. – P.195-198.

134. Singh, A.D. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival / A.D. Singh, M.E. Turell, A.K. Topham // *Ophthalmology.* – 2011. – Vol. 118. – P. 1881-1885.

135. Sisley, K. What hope for the future? GNAQ and uveal melanoma / K. Sisley, R. Doherty, N.A. Cross // *Br. J. Ophthalmol.* – 2011. – Vol. 95. – P. 620-623.

136. Spagnolo, F. Treatment of metastatic uveal melanoma with intravenous fotemustine / F. Spagnolo, M. Grosso, V. Picasso et al. // *Melanoma Res.* – 2013. – Vol. 23. – P. 196-198.

137. Suttmuller, R.P. Adoptive T cell immunotherapy of human uveal melanoma targeting gp100 / R.P. Suttmuller, L.R. Schurmans, L.M. van Duivenvoorde et al. // *J. Immunol.* – 2000. – Vol.165. – P. 7308-7315.

138. Tapon, N. Salvador Promotes both cell cycle exit and apoptosis in *Drosophila* and is mutated in human cancer cell lines / N. Tapon, K.F. Harvey, D.W. Bell et al. // *Cell.* – 2002. – Vol. 110(4). – P. 467-478.

139. The 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. *Arch Ophthalmol.* — 2001. — T.119(5). — P.670–6.

140. Trolet, J. Genomic profiling and identification of high-risk uveal melanoma by array CGH analysis of primary tumors and liver metastases / J. Trolet, P. Hupe, I. Huon et al. // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2009. – Vol. 50. – P. 2572-2580.

141. Tschentscher, F. Tumor classification based on gene expression profiling shows that uveal melanomas with and without monosomy 3 represent two distinct entities / F. Tschentscher, J. Husing, T. Holter et al. // *Cancer Res.* – 2003. – Vol. 63. – P. 2578-2584.

142. van Hees, C.L. Are atypical nevi a risk factor for uveal melanoma? A casecontrol study / C.L. van Hees, A. de Boer, M.J. Jager et al. // *J. Invest. Dermatol.* – 1994. – Vol. 103, N 2. – P. 202-205.

143. Van Raamsdonk, C.D. Frequent somatic mutations of GNAQ in uveal melanoma and blue naevi / C.D. Van Raamsdonk, V. Bezrookove, G. Green et al. // *Nature.* – 2009. – Vol. 457. – P. 599-602.

144. Van Raamsdonk, C.D. Mutations in GNA11 in uveal melanoma / C.D. Van Raamsdonk, K.G. Griewank, M.B. Crosby et al. // *N Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 363(23). – P. 2191-2199. doi: 10.1056/NEJMoa1000584.

145. Virgili, G. Incidence of uveal melanoma in Europe / G. Virgili, G. Gatta, L. Ciccolallo et al. // *Ophthalmology.* – 2007. – Vol. 114, N 12. – P. 2309-2315.

146. Voelter, V. Adjuvant intra-arterial hepatic fotemustine for high-risk uveal melanoma patients / V. Voelter, A. Schalenbourg, S. Pampallona et al. // *Melanoma Res.* – 2008. – Vol. 18. – P. 220-224.

147. Vogl, T. Preliminary experience with transarterial chemoembolization (TACE) in liver metastases of uveal malignant melanoma: local tumor control and survival / T. Vogl, K. Eichler, S. Zangos et al. // *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 133. – P.177-184.

148. Wallander, M.L. KIT mutations in ocular melanoma: frequency and anatomic distribution / W. Zuidervaart, F. van Nieuwpoort, M. Stark et al. // *Mod. Pathol.* – 2011. – Vol. 24(8). – P. 1031-1035. Doi: 10.1038/modpathol.2011.57.

149. Weinreich, D.M. Transarterial perfusion of liver metastases / D.M. Weinreich, H.R. Alexander // *Semin Oncol.* — 2002. — T. 29. — P.136–144

150. Wischnewski, F. Promoter demethylation and histone acetylation mediate gene expression of MAGE-A1, -A2, -A3, and -A12 in human cancer cells / F. Wischnewski, K. Pantel, H.Schwarzenbach // *Mol. Cancer Res.* – Vol. 4. – P. 339-349.

151. Woodman, S.E. Metastatic uveal melanoma: biology and emerging treatments / S.E. Woodman // *Cancer J.* — 2012. — T.18 (2). — P. 148–152.

152. Wu, X. Protein kinase C inhibitor AEB071 targets ocular melanoma harboring GNAQ mutations via effects on the PKC/Erk1/2 and PKC/NF-kappaB pathways / X. Wu, J. Li, M. Zhu et al. // *Mol. Cancer Ther.* – 2012. – Vol.11. – P.1905-1914.

153. Yakes, F.M. Cabozantinib (XL184), a novel MET and VEGFR2 inhibitor, simultaneously suppresses metastasis, angiogenesis, and tumor growth / F.M. Yakes, J. Chen, J. Tan et al. // *Mol. Cancer Ther.* – 2011. – Vol. 10. – P. 2298-2308.

154. Yamamoto, A. High-dose immunoembolization: survival benefit in patients with hepatic metastases from uveal melanoma / A. Yamamoto, I. Chervoneva, K.L. Sullivan et al. // *Radiology.* – 2009. – Vol. 252. – P. 290-298.

155. Yang, H. Bevacizumab suppression of establishment of micrometastases in experimental ocular melanoma / H. Yang, M.J. Jager, H.E. Grossniklaus // *Invest Ophthalmol Vis Sci.* – 2010. – Vol.51. – P. 2835-2842.

156. Yonekawa, Y. Epidemiology and Management of Uveal Melanoma / Y. Yonekawa, I.K. Kim // *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* – 2012. –Vol. 26, N 6. – P.1169-1184.

157. Zager, J. Chemosaturation therapy with percutaneous hepatic perfusions of melphalan versus standard of care in patients with hepatic metastases from melanoma:

A randomized multicenter phase 3 study / J. Zager, C. Nutting // *J. Vasc. Interv. Radiol.* – 2012. – Vol. 23. – S3.

158. Zimmer, L. Phase II DeCOG-study of ipilimumab in pretreated and treatment-naïve patients with metastatic uveal melanoma / L. Zimmer, J. Vaubel, P. Mohr et. al. // *PLoS One.* – 2015. – Vol.10 (3). – e0118564.

159. Zloto, O. Gender differences in clinical presentation and prognosis of uveal melanoma / O. Zloto, J. Pe'er, S. Frenkel et al. // *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* – 2013. – Vol. 54, N 1. – P. 652-656.

160. Zuidervaart, W. Activation of the MAPK pathway is a common event in uveal melanomas although it rarely occurs through mutation of BRAF or RAS / W. Zuidervaart, F. van Nieuwpoort, M. Stark et al. // *Br. J. Cancer.* – 2005. – Vol. 92. – P. 2032-2038.