

ПРИМЕНЕНИЕ ТРАНСАРТЕРИАЛЬНОЙ ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ УВЕАЛЬНОЙ МЕЛАНОМОЙ С ИЗОЛИРОВАННЫМ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ПЕЧЕНИ

Мартынков Д.В.¹✉, Косырев В.Ю.^{1,2}, Назарова В.В.¹, Демидов Л.В.¹,
Погребняков И.В.¹, Виршке Э.Р.¹, Францев Д.Ю.¹, Буйденко Ю.В.¹, Долгушин Б.И.¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России;
Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 24

² Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Институт клинической медицины им. Н.В. Склифосовского.
Россия, 119991 Москва, ул. Большая Пироговская, 2, стр. 4

✉ Дмитрий Владимирович Мартынков, generaloncology@rambler.ru, +79261480313

РЕФЕРАТ

Цель: Оценка переносимости и эффективности трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ) в лечении пациентов с метастатическим поражением печени при увеальной меланоме.

Материалы и методы: В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России с 2000 по 2024 г. выполнена ТАХЭ печени 131 больному увеальной меланомой с метастатическим поражением печени. Лечение проводилось по поводу множественного билобарного поражения печени (110 пациентов) и солитарных/единичных метастазов в печени (21 пациент). Всего было выполнено 283 ТАХЭ. Длительность наблюдения после ТАХЭ составила от 1 до 152 месяцев. Медиана наблюдения — 11 мес.

Результаты: В 100 % случаев ТАХЭ была технически успешной. Постэмболизационный синдром различной степени выраженности наблюдался в 82,4 %. Летальность 0 %. Локальный ответ (по mRECIST) наблюдался у 75/131 (57,2 %) пациентов.

Общая выживаемость (ОВ) (n=131) составила: 1-летняя — 78,5 %, 2-летняя — 47 %, 3-летняя — 17 %. Медиана общей выживаемости равнялась 23 месяцам. В группе больных, получивших только ТАХЭ (n=29): 1-летняя ОВ — 66 %, 2-летняя ОВ — 27 %, 3-летняя ОВ — 13 %. В группе ТАХЭ + дополнительное лечение (n=102) — 1-летняя ОВ — 82,2 %, 2-летняя ОВ — 50,3 %, 3-летняя ОВ — 23,7 %.

Выводы: Метод ТАХЭ является безопасной лечебной опцией при различном объеме метастатического поражения печени у больных увеальной меланомой. Локальный ответ у немногим более половины пациентов свидетельствует о необходимости более строгого определения показаний к данному вмешательству. Наши результаты применения ТАХЭ свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований для определения оптимальных сроков комбинации регионарного интервенционного лечения с системной лекарственной терапией, хирургическим вмешательством, химиоперфузией печени.

Ключевые слова: увеальная меланوما, трансартериальная химиоэмболизация, печень, метастазы

Для цитирования: Мартынков Д.В., Косырев В.Ю., Назарова В.В., Демидов Л.В., Погребняков И.В., Виршке Э.Р., Францев Д.Ю., Буйденко Ю.В., Долгушин Б.И. Применение трансартериальной химиоэмболизации в лечении больных увеальной меланомой с изолированным метастатическим поражением печени. Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия. 2025;8(2):80-90.

<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-2-80-90>

THE USE OF TRANSARTERIAL CHEMOEMBOLIZATION IN THE TREATMENT OF PATIENTS WITH UVEAL MELANOMA WITH ISOLATED METASTATIC LIVER DISEASE

Dmitry V. Martynkov ¹✉, Vladislav Y. Kosirev ^{1,2}, Valeria V. Nazarova¹, Lev V. Demidov,
Igor V. Pogrebnyakov¹, Eduard R. Virshke¹, Dmitry Yu. Frantsev¹, Yuri V. Buydenok¹, Boris I. Dolgushin¹

¹ N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; 24 Kashirskoye Shosse, Moscow, Russia 115478

² I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, N.V. Sklifosovsky Institute of Clinical Medicine;
2, bld. 4, Bolshaya Pirogovskaya Str., Moscow, Russia 119991

✉ Dmitry V. Martynkov, generaloncology@rambler.ru, +79261480313

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the tolerability and efficacy of transarterial chemoembolization (TACE) in the treatment of patients with metastatic liver disease from uveal melanoma.

Materials and methods: From 2000 to 2024, 131 patients with uveal melanoma underwent liver TACE for metastatic liver disease at the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Russian Ministry of Health. The treatment was carried out for multiple bilobar liver disease (110 patients) and solitary/single liver metastases (21 patients). A total of 283 TACEs were performed. The duration of observation after TACE ranged from 1 to 152 months. The median observation was 11 months.

Results: TACE was technically successful in 100 % of cases. Postembolization syndrome of varying severity was observed in 82.4 %. Mortality 0 %. Local response (according to mRECIST) was observed in 75/131 (57.2 %) patients.

Overall survival (OS) (n=131) was: 1-year — 78.5 %, 2-year — 47 %, 3-year — 17 %. Median overall survival was 23 months. In the group of patients who received only TACE (n=29): 1-year OS — 66 %, 2-year OS — 27 %, 3-year OS — 13 %. In the TACE + additional treatment group (n=102) — 1-year OS — 82.2 %, 2-year OS — 50.3 %, 3-year OS — 23.7 %.

Conclusions: TACE is a safe treatment option for patients with uveal melanoma with different volumes of liver metastases. Local response in slightly more than half of patients indicates the need for a more rigorous definition of indications for this intervention. Our

results with TACE indicate the need for further research to determine the optimal timing of the combination of regional interventional treatment with systemic drug therapy, surgery, and liver chemoperfusion.

Key words: uveal melanoma, transarterial chemoembolization, liver, metastases

For citation: Martynkov D.V., Kosirev V.Y., Nazarova V.V., Demidov L.V., Pogrebnyakov I.V., Virshke E.R., Frantsev D.Y., Buydenok Y.V., Dolgushin B.I. The Use of Transarterial Chemoembolization in the Treatment of Patients with Uveal Melanoma with Isolated Metastatic Liver Disease. Journal of Oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy. 2025;8(2):80-90. (In Russ.).
<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2025-8-2-80-90>

Введение

Уvealная меланома — наиболее распространенная первичная злокачественная внутриглазная опухоль у взрослых, имеет нейроэктодермальное происхождение и развивается из меланоцитов увеального тракта (хориоидеи, цилиарного тела, радужки). По совокупным данным, уровень заболеваемости в мире колеблется от 2,3 до 13,3 человек на 1 млн населения [1]. В разных регионах России этот показатель варьирует от 6,23 до 8 случаев на 1 млн взрослого населения [2]. Факторы риска развития увеальной меланомы включают светлую кожу, врожденный меланоцитоз глаза, меланоцитому и синдром предрасположенности к опухолям BAP1 [3–5]. В 90 % случаев новообразование располагается в сосудистой оболочке — тонком сосудистом слое между склерой и сетчаткой. Основными методами лечения первичного очага являются хирургический и лучевой методы (дистанционная лучевая терапия, брахитерапия), они направлены на сохранение глаза и зрения. При больших очагах, а также в случаях экстраокулярного распространения выполняется энуклеация [6].

Несмотря на относительно хороший ответ первичной увеальной меланомы на лечение, почти у 50 % пациентов появляются метастазы. При первом обращении они обнаруживаются менее чем у 1 % всех пациентов [7]. Однако при длительном наблюдении за получившими лечение пациентами, метастазы выявляются в течение 5 лет в 31 % случаев, в течение 15 лет — в 45 % и почти в 50 % в течение 25 лет [8]. Печень — основная мишень метастазирования у более чем 90 % пациентов, являясь первым органным рубежом гематогенной диссеминации, остается у большинства пациентов единственным местом метастазирования.

Клиническое течение заболевания определяется в большинстве случаев объемом и характером поражения печени. Тропность клеток увеальной меланомы к гепатоцитам объясняют наличием на поверхности клеток трех видов рецепторов, гиперэкспрессированных в первичной опухоли: IGF-1R (рецептор инсулиноподобного фактора роста), cMET (HGFR — рецептор фактора роста гепатоцитов) и CXCR4 (рецептор хемокинов), основной функцией которых является контроль клеточной миграции, регулирование инвазии и пролиферации в опухолевых клетках. Недавние исследования подчеркивают важность молекулярно-генетиче-

ских характеристик в прогнозе увеальной меланомы. Так, потеря хромосомы 3 связана со снижением вероятности 5-летней выживаемости со 100 % до 50 %. В свою очередь, прирост хромосомы 8 и потеря хромосомы 1 значительно коррелируют с худшей выживаемостью [9].

Другими возможными мишенями метастазирования выступают: легкие (в 29 % случаев), кости (в 17 %), кожа (в 12 %), лимфатические узлы (в 11 %), головной мозг, подкожные ткани, другие внутренние органы [10].

В связи с высокой первичной и вторичной лекарственной устойчивостью клеток увеальной меланомы, химиотерапевтическое лечение имеет ограниченную эффективность. Для метастатической увеальной меланомы, в отличие от кожной, пока еще не выработаны оптимальные режимы системного лекарственного лечения и продолжается поиск дополнительных методов воздействия и их комбинаций, включающих как системную терапию, так и локорегионарные методики.

Успехи в лечении первичной опухоли не привели к более длительной выживаемости у пациентов с метастазами в печени. 5-летняя выживаемость среди пациентов с первичным заболеванием составляет приблизительно 60–70 %. При наличии метастатического заболевания общая выживаемость снижается примерно до 6–10 месяцев, и только 8 % пациентов доживают до 2 лет [11]. Общая выживаемость пациентов с вторичным поражением печени без лечения варьирует от 2 до 9 мес. За последние 10–15 лет в области изучения метастатической увеальной меланомы достигнут некоторый прогресс, но новые методы лечения пока не демонстрируют явных преимуществ [12].

В настоящее время нет единого стандарта лечения больных метастатической увеальной меланомой, но очевидна целесообразность индивидуального выбора терапевтической стратегии при изолированном поражении печени. С целью улучшения отдаленных результатов в этой группе больных, наряду с системной терапией, в течение последних нескольких лет разрабатываются и применяются различные методы локорегионарного воздействия, такие как регионарная химиотерапия, иммуноэмболизация, изолированная перфузия, трансартериальная химиоэмболизация [13–15]. На сегодняшний день в литературе представлено и систематизировано не так много данных по использо-

ванию вышеперечисленных опций для лечения пациентов с метастатической увеальной меланомой. В целом, значимого увеличения безрецидивной и общей выживаемости пока не достигнуто, однако в ряде исследований авторы демонстрируют обнадеживающие показатели [16].

Из перечисленных выше методик, ТАХЭ интересна тем, что помимо внутриаартериального воздействия химиотерапевтического препарата возникает ишемическое влияние на опухолевую ткань. Лечение выполняется селективно и суперселективно, что существенно снижает уровень локальных и системных побочных эффектов и позволяет использовать широкий спектр лекарственных субстанций.

Целью данного исследования является оценка переносимости и эффективности трансартериальной химиоэмболизации в лечении пациентов с метастатическим поражением печени при увеальной меланоме.

Материалы и методы

В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России с 2000 г. по 2024 г. получили лечение по поводу метастатического поражения печени с использованием методики ТАХЭ 131 больной увеальной меланомой. Из данной группы мужчин было — 47 (35,9 %), женщин — 84 (64,1 %). Средний возраст составил $46,3 \pm 10,3$ лет, диапазон от 23 до 84 лет.

Показаниями к проведению ТАХЭ были: протеченный или относительно стабильный первичный очаг, метастатическое поражение печени с суммарным объемом опухолевой ткани не более 75 % от объема органа при сохраненных функциональных ресурсах печени, отсутствие или незначительное количество находящихся в состоянии стабилизации очагов внепеченочного поражения.

К противопоказаниям относили наличие следующих состояний: печеночная недостаточность, тромбоз портальных вен, признаки обструкции желчевыводящих путей, сепсис.

Лечение первичной опухоли глаза в основном выполнялось в крупных специализированных лечебных учреждениях, таких как МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова или НМИЦ глазных болезней имени Гельмгольца Минздрава России. В случае распространенного поражения было произведено 80 операций по удалению глаза, в 47 случаях — органосохранное лечение. В дальнейшем все пациенты находились под динамическим наблюдением. 4 пациента, у которых были одновременно выявлены и первичный очаг и поражение печени были сначала направлены в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина по поводу активно развивающегося метастатического процесса в печени, а лечение относительно стабильного первичного очага выполнялось на втором этапе.

Время выявления метастатического поражения печени у пациентов после лечения, направленного на первичную опухоль, и составило от 0 до 252 месяцев, медиана — 22 месяца, наиболее часто встречающаяся длительность — 12 месяцев.

Всем пациентам в плановом порядке был выполнен диагностический комплекс, включавший сбор анамнеза, исследование крови (общеклинический и биохимический анализы, коагулограмма), общий анализ мочи, рентгенография органов грудной клетки (или по показаниям компьютерную томографию органов грудной клетки), ультразвуковое исследование органов брюшной полости и вен нижних конечностей, компьютерная томография или магнитно-резонансная томография брюшной полости с внутривенным контрастированием, магнитно-резонансная томография головного мозга, в некоторых случаях выполнена позитронно-эмиссионная томография всего тела.

Из всей группы пациентов объем поражения печени был до 25 % у 59 больных, от 25 % до 50 % — у 54, от 50 % до 75 % поражения — у 18 больных. На диагностическом этапе было выявлено множественное билобарное поражение у 110 (84 %) пациентов, солитарные узлы — у 21 (16 %). У всех пациентов определялись измеряемые очаги поражения. Количество узлов в печени варьировалось от 1 до 25, в среднем — 6.

Оценка клинического статуса проводилась до проведения лечения и через месяц после окончания.

Критериями оценки эффективности ТАХЭ был локальный ответ опухоли на лечение по модифицированным критериям RECIST (mRECIST) [17], общая продолжительность жизни по методу Каплана-Майера, (сравнение по лог-ранговому тесту). Общая выживаемость определялась как время от диагностики первого системного метастаза до даты смерти для умерших пациентов или даты последнего контакта для живых пациентов. Пациенты, которые были живы на дату последнего контакта, были цензурированы.

Локальный ответ на лечение оценивали через 1–1,5 месяца после процедуры ТАХЭ печени. Для оценки эффективности были использованы критерии ВОЗ, согласно которым под объективным лечебным эффектом подразумевается полная и частичная регрессия опухоли: полный эффект в случае исчезновения всех опухолевых очагов на срок не менее 4 недель при отсутствии появления новых; частичный эффект в случае уменьшения размера контрольных опухолевых очагов на 50 % и более при отсутствии прогрессирования других проявлений болезни в течение не менее 4 недель; стабилизация в случае уменьшения размера контрольных очагов менее чем на 50 % или увеличения не более чем на 25 % в течение не менее 4 недель

при условии отсутствия появления любых новых очагов; прогрессирование в случае увеличения размера контрольных очагов на 25 % и более или появления новых опухолевых очагов.

Из 131 больных, в 29 (22,1 %) случаях ТАХЭ до настоящего момента было единственным методом лечения при изолированном поражении печени. В 102 (77,9 %) случаях ТАХЭ выполняли в комбинации с системной химиоиммунотерапией и/или изолированной перфузией печени.

Сроки от выявления метастатического поражения печени до назначения ТАХЭ варьировали от 0 до 35 месяцев, медиана — 4 месяца. Длительный период был обусловлен тем, что пациент на первом этапе получал другие виды лечения.

Всего было выполнено 283 ТАХЭ. В зависимости от объема поражения, локализации, характера кровоснабжения опухолей и ответа на лечение, больным выполнялось от 1 до 5 сеансов ТАХЭ: у 44 (33,6 %) пациентов одна ТАХЭ, у 53 (40,5 %) — две, у 13 (9,9 %) — три, у 16 (12,2 %) — четыре, у 2 (1,5 %) — пять ТАХЭ, у 3 (2,3 %) — шесть. При билобарном поражении печени (n = 110) обычно выполнялось не менее двух вмешательств: последовательно оказывалось воздействие на одну и другую доли (этапная эмболизация).

Рентгенэндоваскулярное вмешательство выполнялось по стандартной методике. Выполнялась чрескожная пункция бедренной артерии по Сельдингеру, с последующей диагностической ангиографией печени, оценкой артериальной анатомии, локализации и количества питающих опухоль сосудов, объема поражения и состояния воротной системы. Для проведения ТАХЭ производилась селективная катетеризация собственной или долевых печеночных артерий (в случае масляной эмболизации) и/или суперселективная катетеризация сегментарных и субсегментарных артериальных ветвей с использованием микрокатетерной техники (для масляной эмболизации и при введении микрочастиц).

В качестве эмболизирующего материала использовали масляный раствор (липиодол) и/или микрочастицы (Nepasphere, DC bead, Lifepearl и др.). Учитывая массивный объем поражения печени, в большинстве случаев — 227, использовали только лЛипиодол. Только микросферы вводили в 42 случаях (размеры частиц варьировали от 100 до 500 мкм), в 13 случаях одновременно во время одного и того же вмешательства вводили комбинацию представленных эмболизирующих материалов. В качестве химиопрепарата в основном использовались карбоплатин 450 мг — в 151 случае, доксорубин в дозировке 100 мг — в 93 случаях, гемзар 1–2 г в 27 случаях, в зависимости от ранее проведенного лечения. В единичных случаях, когда больные ранее получали лечение с указанными выше препа-

ратами либо отмечалась выраженная токсичность при их приеме, использовали цисплатин (3), оксалиплатин (2), иринотекан (2), этопозид (1), мустофоран (1). Не вводился лекарственный препарат в 2 случаях, выполнялась только эмболизация сосудов опухоли.

Результаты

В 100 % случаев ТАХЭ была технически успешной: всем пациентам был введен соответствующий объем химиоэмболизирующей смеси в питающие опухоль сосуды печени. Осложнений, связанных с техническим выполнением трансартериальной химиоэмболизации, не наблюдалось. Постэмболизационный синдром (подъем температуры тела и артериального давления, тошнота, рвота, боли в области печени) в различной степени выраженности присутствовал у большинства пациентов (108 больных — 82,4 %). Консервативное лечение было эффективно во всех случаях. У 63 (48,1 %) больных в первые сутки после ТАХЭ отмечались умеренно интенсивные боли в правом подреберье и эпигастрии, купируемые наркотическими анальгетиками и нестероидными противовоспалительными препаратами. Другие симптомы, а также повышение уровня ферментов печени купировались в течение 2–7 суток. Тяжелых интра- или постоперационных осложнений, требующих интенсивной терапии и реанимации, не отмечено. Летальных случаев не было.

Локальный ответ (включающий в себя полный ответ, частичный ответ или стабилизацию заболевания в рамках критериев mRECIST) наблюдался у 75/131 (57,2 %) пациента. Длительность наблюдения за пациентами после проведенной ТАХЭ была от 1 до 152 месяцев. Медиана наблюдения составила 11 месяцев.

В связи с тем, что до регионарного лечения большая часть пациентов получала какое-либо системное лечение и/или в 12 случаях хирургическое лечение или изолированную перфузию печени, была проанализирована общая выживаемость пациентов от момента развития метастатического поражения. На рисунке 1 представлена кривая общей выживаемости для всей группы пациентов (n = 131), которым проводили ТАХЭ печени.

При анализе данных общей выживаемости пациентов, получены следующие результаты:

- Группа 1 (ТАХЭ, n = 29) представлена 1-летняя ОВ — 66 %, 2-летняя ОВ — 27 %, 3-летняя ОВ — 13,5 %.
- Группа 2 (ТАХЭ + дополнительное лечение, n = 102) представлена 1-летняя общая выживаемость — 82,2 %, 2-летняя ОВ — 50,3 %, 3-летняя ОВ — 23,7 %.

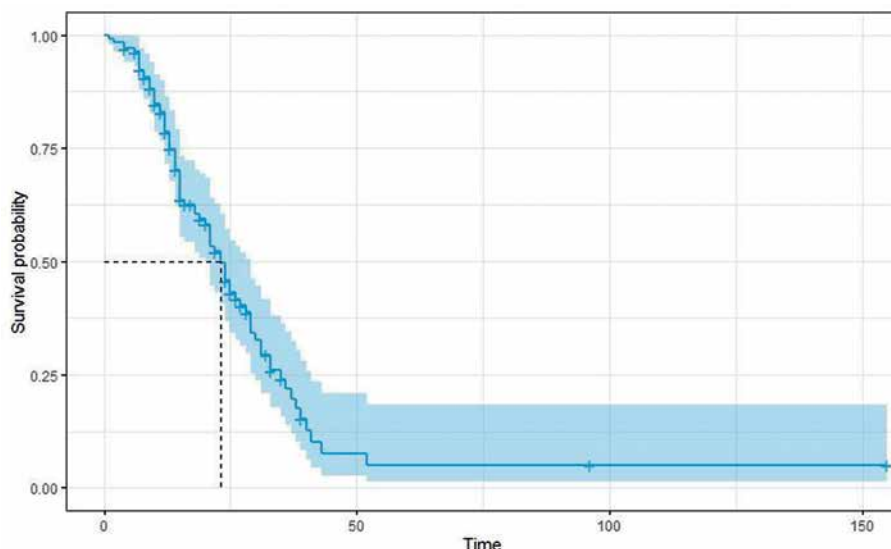


Рис. 1. Кривая общей выживаемости для всей группы пациентов (n = 131), которым проводили ТАХЭ печени

Fig. 1. The overall survival curve for the entire group of patients (n = 131) who underwent liver TACE

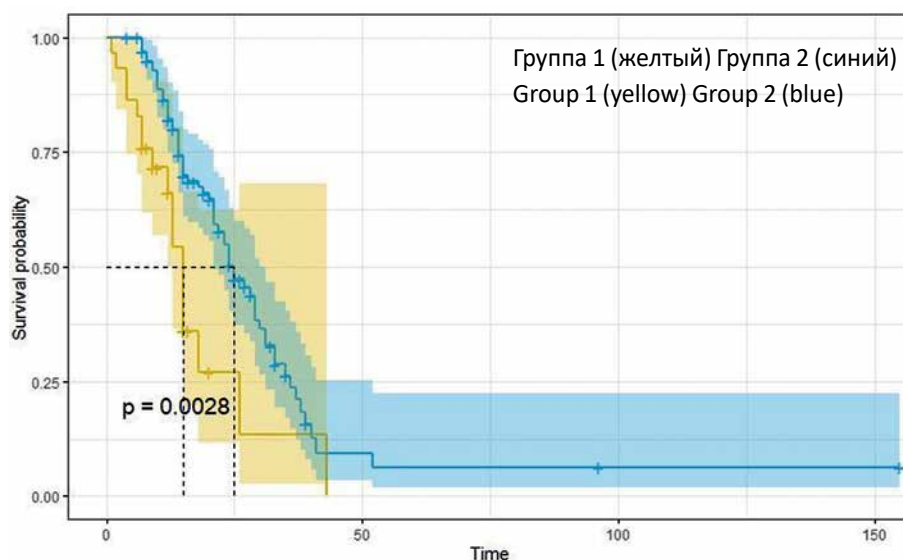


Рис. 2. Кривые общей выживаемости для небольшой группы пациентов, которым проводили только ТАХЭ печени (Группа 1, желтый, n = 29), и группы, которой проводили ТАХЭ в комбинации с системной терапией (Группа 2, синий, n = 102)

Fig. 2. The overall survival curves for a small group of patients who underwent liver TACE alone (Group 1, yellow, n = 29) and a group who underwent TACE in combination with systemic therapy (Group 2, blue, n = 102)

Клинический пример №1

Больная К., 1947 г.р.

10.2019 г. в МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова была выполнена энуклеация левого глаза. При гистологическом исследовании — меланома цилиарного тела, преимущественно веретенноклеточная, без выхода за пределы глаза, с инфильтрацией дренажной системы. Далее пациентка находилась под динамическим наблюдением. В сентябре 2023 г. при контрольном обследовании выявлено прогрессирование в виде метастатического поражения печени. С октября 2023 г. по настоящее время получала лекарственное лечение

(пембролизумаб). При контрольном обследовании по данным ПЭТ/КТ от 30.04.2024 — по сравнению с предыдущим исследованием отмечается прогрессирование заболевания в виде появления нового очага в 8 сегменте печени. По данным МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием от 30.05.24 — два очага в S8 до 3,8×2,3×4,1 см и в S6 до 2,6×2,0×2,3 см. Планировалось выполнение селективной ТАХЭ микрочастицами, однако при выполнении плоскодетекторной КТ-томографии (ПДКТ) печени в отсроченную фазу было выявлено еще не менее 5 мелких очагов до 3–8 мм. Поэтому, зона эмболизации была расширена и использовался жировой раствор.

Вариант кровоснабжения печени типичный. При помощи микрокатетера произведена катетеризация правой печеночной артерии с последующим введением в бассейн сегментарных артерий S-VI и S-VIII: липидиол 10 мл + доксорубицин 100 мг + гемостатический материал до редукции кровотока (07.06.2024).

По результатам контрольной магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости с в/в контрастированием от 23.09.24 — S8 печени отмечается аваскулярный очаг без явного накопления контрастного препарата, размерами до 1,4×1,1 см — mRECIST 0. В S6 печени отмечается зона неоднородной структуры без явных признаков жизнеспособной ткани — реактивные изменения.

Пациентка была прослежена до 02.2025. Результат общей выживаемости — 17 месяцев с момента появления метастатического процесса.

Клинический пример №2

Пациенту 3., 43 лет 15.08.2019 была выполнена брахитерапия по поводу выявленной меланомы хориоидеи правого глаза. При контрольной магнитно-резонансной томографии органов брюшной полости от 23.03.2021 выявлены множественные новообразования в печени. По данным биопсии — метастазы меланомы. 11.06.2021 была выполнена трансартериальная химиоэмболизация печени (доксорубицином) в Онкологическом диспансере г. Костромы. В связи с ростом узлов проведена

12.07.2021 изолированная гипертермическая химиоперфузия печени мелфаланом, холецистэктомия. Была назначена иммунотерапия ниволумабом в дозе 480 мг в/в кап 1 раз в 28 дней с августа 2021 г по октябрь 2021 г. Было отмечено прогрессирование заболевания по результатам ПЭТ/КТ от 07.11.2021 — литические очаги в костях таза, поясничного отдела позвоночника, рост очагов в печени. С ноября 2021 по февраль 2022 г. проведено 4 курса по схеме ипилимумаб + ниволумаб, сопроводительная терапия с золендроновой кислотой. Было зафиксировано прогрессирование по результатам ПЭТ/КТ от 18.02.2022 — появление новых очагов в печени, в костях. С марта 2022 г. начат прием траметиниба. На фоне приема МЕК-ингибиторов отмечалась слабость, появилась папулезная сыпь 2-й степени по CTC AE v5.0 (The Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0. Общие критерии токсичности для нежелательных явлений (версия 5.0) — на коже верхних конечностей, лица, туловища, спины, живота, в связи с чем прием препарата приостановлен. Получил 2 курса ПХТ по схеме паклитаксел 175 мг/м² + карбоплатин AUC5 1 раз в 21 день, введен деносумаб 60 мг. Был проведен курс дистанционной лучевой терапии на зоны деструкции костей L3-4, крестец и медиальные отделы крыльев подвздошных костей в режиме гиподифракционирования РОД 6 Гр СОД 30 Гр. По данным обследования в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина от 02.06.2022 при МРТ органов брюшной полости с

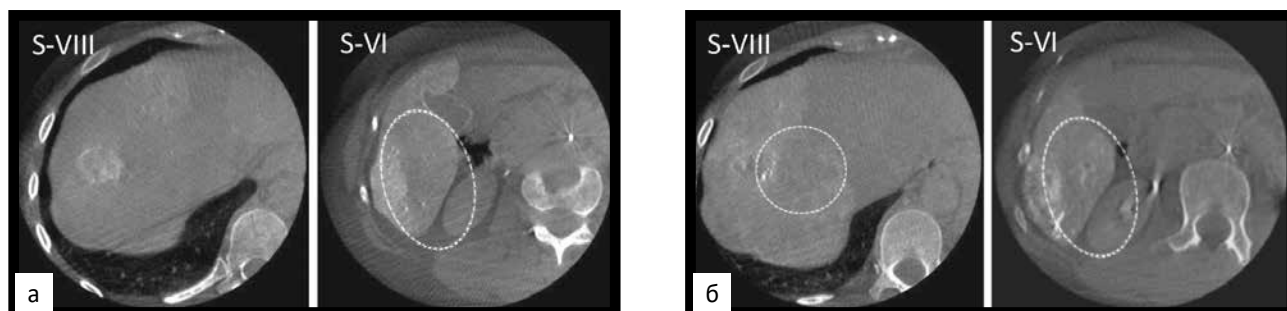


Рис. 3. ПДКТ печени: а — до лечения; б — после лечения

Fig. 3. Flat detector computed tomography of the liver: а — before treatment; б — after treatment



Рис. 4. Гепатография в субтракционном изображении: а — до ТАХЭ, артериальная фаза; б — после ТАХЭ, артериальная фаза

Fig. 4. Hepatography in subtraction image: а — before TACE, arterial phase; б — after TACE, arterial phase

в/в контрастированием: В паренхиме обеих долей печени определяются многочисленные метастатические очаги, часть из которых сливается в конгломераты, наибольшие: в S2 до 9,3×6,2 см, в S8 до 5,0×3,9 см, в телах позвонков исследованного уровня определяются многочисленные метастатические очаги от 0,3 см до 1,8 см.

14.06.2022 было принято решение о возврате к ТАХЭ печени. В связи с прогрессированием на фоне использования доксорубина при предыдущей химиоэмболизации, было решено изменить химиопрепарат на карбоплатин. На ангиограммах — вариант кровоснабжения печени: левая печеночная артерия отходит от чревного ствола совместно с левой желудочной, выявлены послеоперационные изменения: общая печеночная артерия реканализирована, гастродуоденальная артерия не контрастируется. Был использован химиоэмболизат: 150 мг карбоплатина с 10 мл липиодола ультрафлюида + 300 мг раствора карбоплатина (10 мг/мл). 2/3 химиоэмболизата введено в правую печеночную артерию, 1/3 — в левую печеночную артерию. Это позволило на некоторое время стабилизировать состояние пациента. Однако в связи с массивностью поражения печени и крупными размерами метастазов прогрессирование продолжалось.

21.10.2022 была выполнена радиоэмболизация печени. В связи с продолжающимся прогрессированием планировалось проведение иммунотерапии анти-PD1 препаратами + HDAC ингибиторами, однако общее состояние пациента не позволило начать лечение.

Пациент был прослежен до декабря 2022 г. Результат общей выживаемости — 21 месяц с момента появления метастатического процесса.

Использование широкого спектра лечебных воздействий позволило значительно продлить жизнь пациенту с диссеминированным и агрессивным характером заболевания.

Обсуждение

Увеальная меланوما является наиболее распространенной внутриглазной злокачественной опухолью у взрослых. Несмотря на существенные успехи в лечении первичного очага, до настоящего времени остается открытым вопрос оптимальной лечебной тактики при выявлении изолированного метастатического поражения печени. Очевидна целесообразность комплексного подхода, включающего системное воздействие, и применение локорегионарных методов противоопухолевого воздействия, так как прогноз в этой когорте пациентов во многом определяется возможностью контроля метастатических опухолей в печени.

Большинство системных вариантов лечения метастатической увеальной меланомы являются

экстраполяциями опыта лечения меланомы кожи. Наиболее часто используемыми препаратами были дакарбазин, фотемустин, темозоломид, паклитаксел, винкристин. Однако, в отличие от своего кожного аналога, увеальная меланوما, как правило, характеризуется значительно меньшей химиочувствительностью, что подтверждается средними показателями выживаемости, которые варьируют от 4,6 до 17 месяцев [18].

Иммунотерапия, по литературным данным, имеет хорошую эффективность при лечении пациентов с метастатической меланомой кожи, однако до сих пор неясно, распространяется ли это преимущество на увеальную меланому, поскольку это менее иммуногенная опухоль [19]. Продолжается изучение эффективности иммунотерапии [20, 21].

Таргетная терапия воздействует на определенный молекулярный путь, который, как полагают, играет решающую роль в развитии или прогрессировании опухоли. Увеальная меланوما имеет отличительный генетический профиль, который делает его привлекательным кандидатом для лечения с помощью молекулярной таргетной терапии. В отличие от меланомы кожи, мутации BRAF крайне редки, чаще наблюдаются мутации в генах GNAQ и GNA11 [22, 23], которые активируют путь митогенактивируемой протеинкиназы (MAPK) и, следовательно, приводят к усилению пролиферации клеток. Проводились исследования по оценке эффективности сунитиниба, сорафениба, иматиниба, кабозатиниба и селуметениба по отдельности или в сочетании с химиотерапией, с медианой ОБ до 6,3–12 месяцев [24, 25].

Работы по поиску более эффективных химиотерапевтических агентов продолжаются, но у больных увеальной меланомой с олигометастатическим поражением печени акцент в настоящее время смещен в сторону применения локорегионарных методов лечения [26].

В ряду используемых локорегионарных лечебных опций сегодня используют широкий спектр технологий от стереотаксической лучевой терапии при минимальном объеме поражения печени до изолированной перфузии органа в случае многоочагового билобарного распространения метастазов. Используют многие другие методики прямой локальной деструкции и внутриартериального противоопухолевого воздействия при различных объемах метастатического поражения печени. Арсенал вполне внушительный, но, вместе с тем, до сих пор нет четких показаний для применения каждого из перечисленных методов, и, что не менее важно, пока еще нет убедительных данных о сроках проведения системной терапии в сочетании с локальной.

Методом выбора при изолированном солитарном/единичном метастатическом поражении пече-

ни и сохранных функциональных ресурсах органа остается резекция (как вариант локального воздействия), которая, по сводным данным, позволяет достичь медианы общей выживаемости до 40 месяцев [27]. Имеются работы, демонстрирующие эффективность хирургического лечения даже при олигометастатическом поражении у больных кожной меланомой [28]. Хотя в случаях изолированного метастатического поражения печени при увеальной меланоме хирургический метод применим крайне редко по причине преимущественной внутриорганный мультифокальности. В представленных в литературе исследованиях, хирургическая группа в большинстве случаев состояла из 25–45 больных. Медиана общей выживаемости в этих группах была 14–39 месяцев, что, по сравнению с данными пациентов без какого-либо лечения, представляется достаточно оптимистичным. Более того, медиана общей выживаемости после резекции была больше и при сравнении с группой пациентов, получавших нехирургические методы лечения. С одной стороны, это свидетельствует об эффективности данного метода лечения, но следует иметь в виду, что сам факт операбельности уже является прогностически благоприятным, так как подразумевает селекцию пациентов с небольшим количеством (до 3) технически удалимых очагов, сохранную функцию печени и отсутствие соматических осложнений. К сожалению, более 2/3 больных не подлежат хирургическому вмешательству, главным образом, вследствие распространенности процесса. Следует обратить внимание на данные Mariani et al из Института Кюри, в котором резекции печени подверглись 255 из 798 пациентов, что составило 32 %. Медиана общей выживаемости в данной группе составила 14 месяцев, по сравнению с 8 месяцами в группе, получавшей системное химиотерапевтическое лечение. Цифры 5-летней общей выживаемости достигли 7 % [29, 30].

Наряду с резекцией печени, в качестве опций локального разрушения опухолей, активно используют различные технологии локальной деструкции (радиочастотная абляция, микроволновая абляция и др.). Причем эти методики применяют как самостоятельно, так и в сочетании с резекцией. Mariani et al представили ретроспективные данные, сравнивающие резекцию и резекцию с радиочастотной абляцией при олигометастатическом поражении печени у больных увеальной меланомой. Достоверного различия в медиане общей выживаемости между обеими группами выявлено не было — 27 и 28 месяцев соответственно [31]. Аналогичные результаты приводятся и в других работах [32].

В отличие от резекции и локальной деструкции, регионарные методики (артериальная химиоинфузия, трансартериальная химиоэмболизация,

иммуноэмболизация, радиоэмболизация, изолированная перфузия печени) подразумевают введение препаратов различных классов непосредственно в печень, увеличивая концентрацию цитостатика в опухоли и снижая системную токсичность. Кроме того, такой способ введения позволяет оказывать цитотоксическое воздействие на оккультные метастазы.

Внутрипеченочная внутриартериальная химиотерапия позволила несколько увеличить уровень общей выживаемости до 6–12 месяцев [33, 34], однако при сравнении с ТАХЭ (в исследовании Bedikian et al), различие в частоте локальных ответов составило 1/36 [35].

Более перспективным методом оказалась изолированная перфузия печени с мелфаланом, продемонстрировав в нескольких исследованиях весьма обнадеживающие результаты в группе больных увеальной меланомой с метастазами в печени [36–38]. Однако метод сложен технически и пока еще отсутствует стандартизация его проведения.

Более широко с целью контроля роста метастатических опухолей меланомы в печени в настоящее время используется ТАХЭ. Этот метод у больных увеальной меланомой почти 40 лет назад впервые применила группа исследователей под руководством Carrasco C, продемонстрировав его перспективность [39]. А уже в 1988 г., Mavligit et al подтвердили результаты своих коллег: локальный ответ на ТАХЭ составил 46 %. Медиана общей выживаемости составила 11 месяцев. Было отмечено различие в показателях медианы выживаемости в группах ответивших и не ответивших на лечение пациентов — 14 и 6 месяцев соответственно [40].

В последующие годы было опубликовано несколько исследований, с применением различных цитостатиков и их комбинаций (1,3-бис (2-хлорэтил)-1-нитрозомочевина (BCNU), цисплатин+доксорубин+митомидин С, др.), с различными эмболизирующими материалами (липиодол, Gelfoam, частицы ПВА, микросферы с иринотеканом, др.). Выводы были приблизительно схожи: метод ТАХЭ оказывал локальное воздействие более чем в половине случаев, и именно в этой группе больных отмечалась максимальная медиана общей выживаемости — до 27 месяцев, по сравнению с группой не ответивших — до 6 месяцев [41–45].

Полученные в ходе нашего исследования данные свидетельствуют о хорошей переносимости и высокой частоте локальных ответов при трансартериальной химиоэмболизации у больных с метастазами увеальной меланомы в печени. Объективный ответ или стабилизация процесса в печени наблюдалась у 57,2 % пациентов. А медиана общей выживаемости сопоставима с таковой в вышепредставленных литературных данных. Комбинация химиотерапевтических препаратов с эмболизиру-

ющими материалами, такими как липиодол или микросферы, в варианте селективной или суперселективной ТАХЭ достаточно эффективна и хорошо переносима пациентами. Тщательная эмболизация питающих артерий, особенно при наличии множества коллатералей, необходима для достижения адекватного эффекта.

При анализе выживаемости группы пациентов выявляется увеличение показателей при варианте комбинации регионарного метода лечения и системной терапии.

Лучшие данные общей выживаемости в нашем исследовании по сравнению с литературными могут быть обусловлены непрерывной курацией пациентов в крупных федеральных центрах, таких как МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова и НМИЦ глазных болезней имени Гельмгольца Минздрава России, и при возникновении метастатического поражения незамедлительным консультированием и выработкой тактики лечения в головном онкологическом учреждении (НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России).

Как видно, проблема лечения неоперабельных больных метастатической увеальной меланомой печени не теряет своей актуальности. Даже по прошествии нескольких десятилетий применения метода ТАХЭ у этой категории больных остается много спорных вопросов, тем более, что методика за указанный период времени несколько изменилась: более широко используется селективная и суперселективная техника, применяются калиброванные микросферы, проводится отбор больных.

Заключение

В нашем исследовании трансартериальная химиоэмболизация у больных с метастазами увеальной меланомы в печени зарекомендовала себя как эффективный и хорошо переносимый метод лечения, без выраженных побочных эффектов. Объективный ответ или стабилизация процесса в печени наблюдалась у почти 57 % пациентов. Степень тяжести нежелательных побочных эффектов по классификации СТСАЕ в основном не превышала 2-й уровень. Безопасность использования позволяет проводить вплоть до 5–6 ТАХЭ с разными химиотерапевтическими препаратами, поддерживая процесс в состоянии стабилизации.

Данные общей выживаемости по всей группе пациентов: 1-летняя ОВ — 78,5 %, 2-летняя ОВ — 47 %, 3-летняя ОВ — 17 %. Медиана общей выживаемости равнялась 23 месяцам.

Таким образом, метод ТАХЭ является безопасной лечебной опцией при различном объеме метастатического поражения печени у больных увеальной меланомой. Локальный ответ у немногим более

половины пациентов свидетельствует о необходимости более строгого определения показаний к данному вмешательству.

Наши результаты применения ТАХЭ свидетельствуют о необходимости дальнейших исследований для определения оптимальных сроков комбинации регионарного интервенционного лечения с системной лекарственной терапией, хирургическим вмешательством, химиоперфузией печени.

Список литературы / References

1. Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology*. 2011;118:1881-5; <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.01.040>.
2. Бровкина АФ. Современные аспекты лечения меланом хориоидеи: проблемы, дискуссионные вопросы. *Вестник офтальмологии*. 2006;1:13-5. Brovkina AF. Modern aspects of treatment of choroidal melanomas: Problems, discussion questions. *Bulletin of Ophthalmology*. 2006;1:13-5.
3. Shields CL, Kaliki S, Livesey M, et al. Association of ocular and oculodermal melanocytosis with the rate of uveal melanoma metastasis: analysis of 7872 consecutive eyes. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131:993-1003. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2013.129>.
4. Abdel-Rahman MH, Sample KM, Pilarski R, et al. Whole exome sequencing identifies candidate genes associated with hereditary predisposition to uveal melanoma. *Ophthalmology*. 2020;127:668-78. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2019.11.009>.
5. Nayman T, Bostan C, Logan P, et al. Uveal Melanoma Risk Factors: A Systematic Review of Meta-Analyses. *Curr Eye Res*. 2017;42:1085-93. <https://doi.org/10.1080/02713683.2017.1297997>.
6. Damato B. Treatment of primary intraocular melanoma. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2006;6:493-506. <https://doi.org/10.1586/14737140.6.4.493>.
7. Diener-West M, Reynolds SM, Agugliaro DJ, et al. Screening for metastasis from choroidal melanoma: The Collaborative Ocular Melanoma Study Group Report 23. *J Clin Oncol*. 2004;22:2438-44. <https://doi.org/10.1200/JCO.2004.08.194>.
8. Kujala E, Makitie T, Kivela T. Very long-term prognosis of patients with malignant uveal melanoma. *Investig Ophthalmol Vis. Sci*. 2003;44:4651-9. <https://doi.org/10.1167/iovs.03-0538>.
9. Dogrusoz M, Jager MJ. Genetic prognostication in uveal melanoma. *Acta Ophthalmol*. 2018;96:331-47. <https://doi.org/10.1111/aos.13580>.
10. 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;119:670-6. <https://doi.org/10.1001/archophth.119.5.670>.
11. Krantz BA, Dave N, Komatsubara KM, et al. Uveal melanoma: Epidemiology, etiology, and treatment of primary disease. *Clin Ophthalmol*. 2017;11:279-89. <https://doi.org/10.2147/OPTH.S89591>.
12. Buder K, Gesierich A, Gelbrich G, et al. Systemic treatment of metastatic uveal melanoma: Review of literature and future perspectives. *Cancer Med*. 2013;2:674-686. <https://doi.org/10.1002/cam4.133>.

13. Рошин ЕМ, Мартынов ДВ, Трофимов ИА. Клиническое наблюдение: 5-летнее наблюдение за больной с метастазом меланомы кожи в печени после трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ) печени. Диагностическая и интервенционная радиология. 2014; 8(3):94-100. <https://doi.org/10.25512/DIR.2014.08.3.12>.
Roshchin EM, Martynkov DV, Trofimov IA. Clinical observation: 5-year follow-up of a patient with metastasis of skin melanoma to the liver after transarterial chemoembolization (TACE) of the liver. Diagnostic and Interventional Radiology. 2014; 8(3):94-100. <https://doi.org/10.25512/DIR.2014.08.3.12>.
14. Харатишвили ТК, Мартынов ДВ, Бохан БЮ и др. Изолированная химиотерапевтическая перфузия в лечении метастазов распространенных опухолей таза. Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. 2012;4:30-3.
Kharatishvili TK, Martynkov DV, Bokhyan BYu, et al. Isolated chemotherapeutic perfusion in the treatment of locally advanced pelvic tumors. Bone, Soft Tissue Sarcomas and Skin Tumors. 2012;4:30-3.
15. Долгушин БИ, Косырев ВЮ, Мартынов ДВ и др. Трансартериальная химиоэмболизация при метастазах увеальной меланомы в печени. Вестник рентгенологии и радиологии. 2016;97(4):215-23. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2016-97-4-215-223>.
Dolgushin BI, Kosyrev VYu, Martynkov DV, et al. Transarterial chemoembolization for uveal melanoma liver metastases. Bulletin of Roentgenology and Radiology. 2016;97(4):215-23. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2016-97-4-215-223>.
16. Artzner C, Mossakowski O, Hefferman G, et al. Chemosaturation with percutaneous hepatic perfusion of melphalan for liverdominant metastatic uveal melanoma: a single center experience. Cancer Imaging. 2019;19:31. <https://doi.org/10.1186/s40644-019-0218-4>.
17. Xu LT, Funchain PF, Bena JF, et al. Uveal Melanoma Metastatic to the Liver: Treatment Trends and Outcomes. Ocul. Oncol. Pathol. 2019;5:323-32. <https://doi.org/10.1159/000495113>.
18. Schinzari G, Rossi E, Cassano A, et al. Cisplatin, dacarbazine and vinblastine as first line chemotherapy for liver metastatic uveal melanoma in the era of immunotherapy: A single institution phase II study. Melanoma Res. 2017;27:591-595. <https://doi.org/10.1097/CMR.0000000000000401>.
19. Heppt MV, Steeb T, Schlager JG, et al. Immune checkpoint blockade for unresectable or metastatic uveal melanoma: A systematic review. Cancer Treat Rev. 2017;60:44-52. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2017.08.009>.
20. Heppt MV, Amaral T, Kahler KC, et al. Combined immune checkpoint blockade for metastatic uveal melanoma: A retrospective, multi-center study. J Immunother Cancer. 2019;7:299. <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0800-0>.
21. Karivedu V, Eldessouki I, Tafta A, et al. Nivolumab and Ipilimumab in the Treatment of Metastatic Uveal Melanoma: A Single-Center Experience. Case Rep Oncol Med. 2019;2019:3560640. <https://doi.org/10.1155/2019/3560640>.
22. Onken MD, Worley LA, Long MD, et al. Oncogenic mutations in GNAQ occur early in uveal melanoma. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2008;49:5230-4. <https://doi.org/10.1167/iovs.08-2145>.
23. Van Raamsdonk CD, Griewank KG, Crosby MB, et al. Mutations in GNA11 in uveal melanoma. N Engl J Med. 2010;363:2191-9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1000584>.
24. Daud A, Kluger HM, Kurzrock R, et al. Phase II randomised discontinuation trial of the MET/VEGF receptor inhibitor cabozantinib in metastatic melanoma. Br J Cancer. 2017;116:432-40. <https://doi.org/10.1038/bjc.2016.419>.
25. Mouriaux F, Servois V, Parienti JJ, et al. Sorafenib in metastatic uveal melanoma: Efficacy, toxicity and health-related quality of life in a multicentre phase II study. Br J Cancer. 2016;115:20-4. <https://doi.org/10.1038/bjc.2016.119>.
26. Косырев ВЮ, Мартынов ДВ, Виршке ЭР и др. Эффективность трансартериальной химиоэмболизации при метастазах увеальной меланомы в печени. Практическая онкология. 2020;21(4):284-95. <https://www.doi.org/10.31917/2104284>.
Kosyrev VY, Martynkov DV, Virshke ER, et al. Efficiency of transarterial chemoembolization for uveal melanoma liver metastases. Practical Oncology. 2020;21(4):284-95. (In Russ.) <https://www.doi.org/10.31917/2104284>.
27. Servois V, Bouhadiba T, Dureau S, et al. Iterative treatment with surgery and radiofrequency ablation of uveal melanoma liver metastasis: Retrospective analysis of a series of very long-term survivors. Eur J Surg Oncol. 2019;45:1717-1722. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2019.06.036>.
28. Телегин АА, Прозоренко ЕВ, Самойленко ИВ и др. Оligo-метастатическая меланомы кожи: молекулярно-генетические характеристики и эффективность хирургического вмешательства. Российский онкологический журнал. 2023;28(4):197-203. <https://doi.org/10.17816/onco628266>.
Telegin AA, Prozorenko EV, Samoylenko IV, et al. Oligometastatic melanoma of the skin: molecular genetic characteristics and the effectiveness of surgical intervention. Russian Journal of Oncology. 2023;28(4):197-203. (In Russ.) <https://doi.org/10.17816/onco628266>.
29. Mariani P, Almubarak MM, Kollen M, et al. Radiofrequency ablation and surgical resection of liver metastases from uveal melanoma. Eur. J. Surg. Oncol. 2016;42:706-12. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2016.02.019>.
30. Mariani P, Piperno-Neumann S, Servois V, et al. Surgical management of liver metastases from uveal melanoma: 16 years' experience at the Institut Curie. Eur J Surg Oncol. 2009;35:1192-7. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2009.02.016>.
31. Mariani P, Almubarak MM, Kollen M, et al. Radiofrequency ablation and surgical resection of liver metastases from uveal melanoma. Eur J Surg Oncol. 2016;42(5):706-12. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2016.02.019>.
32. Servois V, Bouhadiba T, Dureau S, et al. Iterative treatment with surgery and radiofrequency ablation of uveal melanoma liver metastasis: Retrospective analysis of a series of very long-term survivors. Eur J Surg Oncol. 2019;45(9):1717-22. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2019.06.036>.
33. Leyvraz S, Piperno-Neumann S, Suciu S, et al. Hepatic intra-arterial versus intravenous fotemustine in patients with liver metastases from uveal melanoma (EORTC 18021): A multicentric randomized trial. Ann. Oncol. 2014;25:742-6. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdt585>.
34. Farolfi A, Ridolfi L, Guidoboni M, et al. Liver metastases from melanoma: Hepatic intra-arterial chemotherapy. A retrospective study. J. Chemother. 2011;23:300-5. <https://doi.org/10.1179/joc.2011.23.5.300>.
35. Bedikian AY, Legha SS, Mavligit G, et al. Treatment of uveal melanoma metastatic to the liver: a review of the M. D. Anderson Cancer Center experience and prognostic factors. Cancer. 1995;76(9):1665-70. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19951101\)76:9<1665::aid-cnrc2820760925>3.0.co;2-j](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19951101)76:9<1665::aid-cnrc2820760925>3.0.co;2-j).
36. Artzner C, Mossakowski O, Hefferman G, et al. Chemosaturation with percutaneous hepatic perfusion of melphalan for liver-dominant metastatic uveal melanoma: A single center experience. Cancer Imaging. 2019;19:31. <https://doi.org/10.1186/s40644-019-0218-4>.

37. Karydis I, Gangi A, Wheeler MJ, et al. Percutaneous hepatic perfusion with melphalan in uveal melanoma: A safe and effective treatment modality in an orphan disease. *J Surg Oncol*. 2018;117:1170-1178.
<https://doi.org/10.1002/jso.24956>.
38. Каприн АД, Унгурян ВМ, Петров ЛО и др. Непосредственные результаты лечения пациентов с метастатической увеальной меланомой методом изолированной химиоперфузии печени. Первый отечественный опыт. *Медицинский совет*. 2021;(20):117-23.
<https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-117-123>.
Kaprin AD, Unguryan VM, Petrov LO, et al. Immediate results of treatment of patients with metastatic uveal melanoma using isolated liver chemoperfusion. *First Domestic Experience*. 2021;(20):117-23. (In Russ.).
<https://doi.org/10.21518/2079-701X-2021-20-117-123>.
39. Carrasco CH, Wallace S, Charnsangavej C, et al. Treatment of hepatic metastases in ocular melanoma. Embolization of the hepatic artery with polyvinyl sponge and cisplatin. *JAMA*. 1986;255(22):3152-4.
40. Mavligit GM, Charnsangavej C, Carrasco CH, et al. Regression of ocular melanoma metastatic to the liver after hepatic arterial chemoembolization with cisplatin and polyvinyl sponge. *JAMA*. 1988;260(7):974-6.
41. Patel K, Sullivan K, Berd D, et al. Chemoembolization of the hepatic artery with BCNU for metastatic uveal melanoma: results of a phase II study. *Melanoma Res*. 2005;15(4):297-304.
<https://doi.org/10.1097/00008390-200508000-00011>.
42. Sharma KV, Gould JE, Harbour JW, et al. Hepatic arterial chemoembolization for management of metastatic melanoma. *AJR Am J Roentgenol*. 2008;190(1):99-104.
<https://doi.org/10.2214/AJR.07.2675>.
43. Fiorentini G, Aliberti C, Del Conte A, et al. Intra-arterial hepatic chemoembolization (TACE) of liver metastases from ocular melanoma with slow-release irinotecan-eluting beads. Early results of a phase II clinical study. *In Vivo*. 2009;23(1):131-7.
44. Valpione S, Aliberti C, Parrozzani R, et al. A retrospective analysis of 141 patients with liver metastases from uveal melanoma: a two-cohort study comparing transarterial chemoembolization with CPT-11 charged microbeads and historical treatments. *Melanoma Res*. 2015;25(2):164-8.
<https://doi.org/10.1097/CMR.0000000000000129>.
45. Долгушин БИ, Косырев ВЮ, Вишке ЭР, Мартынов ДВ. Возможности использования трансартериальной химиоэмболизации у пациентов с метастазами меланомы хориоидеи в печени. *Онкологический журнал: лучевая диагностика, лучевая терапия*. 2018;1(1):45-52.
Dolgushin BI, Kosirev VYu, Virshke ER, Martynkov DV. Possibilities of Using Transarterial Chemoembolization in Patients with Metastases of Choroidal Melanoma in Liver. *Journal of oncology: Diagnostic Radiology and Radiotherapy*. 2018;1(1):45-52. (In Russ.)
<https://doi.org/10.37174/2587-7593-2018-1-1-45-52>.

Вклад авторов

Статья подготовлена с равным участием авторов.

Authors' contributions

Article was prepared with equal participation of the authors.

Information about the authors

Dmitry V. Martynkov, <https://orcid.org/0000-0001-5920-8066>.
Vladislav Y. Kosirev, <https://orcid.org/0000-0002-3083-2102>.
Valeria V. Nazarova, <https://orcid.org/0000-0003-0532-6061>.
Lev V. Demidov, <https://orcid.org/0000-0002-8562-6082>.
Boris I. Dolgushin, <https://orcid.org/0000-0001-7185-7165>.
Igor V. Pogrebnyakov, <https://orcid.org/0000-0002-4587-4153>.
Eduard R. Virshke, <https://orcid.org/0000-0002-4006-3642>.
Dmitry Yu. Frantsev, <https://orcid.org/0000-0002-6331-5611>.
Yuri V. Buydenok, <https://orcid.org/0000-0002-0480-8467>.

Финансирование. Исследование проведено без спонсорской поддержки.
Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
Соответствие принципам этики. Одобрение этического комитета не требовалось.
Информированное согласие. Пациенты подписали информированное согласие на публикацию данных.

Тип статьи: Оригинальная статья.

Поступила: 09.03.2025.

Принята к публикации: 28.04.2025.

Опубликована online: 26.06.2025.

Funding. The study had no sponsorship.

Conflict of interests. Not declared.

Ethical compliance. Ethical committee approval was not necessary.

Informed consent. The patients signed informed consent for the publication of the data.

Article type: Original article.

Received: 09.03.2025.

Accepted for publication: 28.04.2025.

Published online: 26.06.2025.