

На правах рукописи

НАЗАРОВА ВАЛЕРИЯ ВИТАЛЬЕВНА

**ЛЕЧЕНИЕ И ПРОГНОЗ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ
УВЕАЛЬНОЙ МЕЛАНОМЫ**

14.01.12 – онкология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2019

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н.Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор Стилиди Иван Сократович).

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Демидов Лев Вадимович

Официальные оппоненты:

Проценко Светлана Анатольевна, доктор медицинских наук, заведующая отделением химиотерапии и инновационных технологий федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации;

Подвязников Сергей Олегович, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры онкологии и паллиативной медицины федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «07» ноября 2019 года в 14-00 часов на заседании диссертационного совета Д001.017.01 на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24.и на сайте www.ronc.ru.

Автореферат разослан «.....» 2019 года.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Кадагидзе Заира Григорьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования 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 (Moan J. et al., 2008). В России заболеваемость УМ по обращению в различных регионах колеблется от 6,23 до 8 случаев на 1 млн взрослого населения (Бровкина А.Ф. с соавт., 2002). 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) (Mallone S. et al, 2012; Seregard S., 1996).

УМ метастазирует гематогенным путем, чаще всего в печень (90%), легкие (25%), кости (15%), кожу (10%) (Damato, В.Е. et al., 1990; Брендель, Д.И. с соавт., 2004). 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 (Бровкина А.Ф. с соавт., 2002).

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 (Virgili G. et al., 2007).

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 (Virgili G. et al., 2007, Keunen, J.E.E., 1997). 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 KIT, чаще всего из-за амплификации гена, тогда как мутации гена KIT в УМ редки (9%) (Yonekawa Y., 2012). Специфичными для УМ являются активирующие мутации генов GNAQ и GNA11 (83%), кодирующих альфа-субъединицы G-белков Gαq и Gα11, которые с помощью вторичных мессенджеров запускают RAF-MEK-ERK. Активирующие соматические мутации GNAQ или GNA11 являются ранним событием и не связаны с наследственными и семейными случаями УМ (Keunen J.E.E. et al., 1997). В результате повышается пролиферация, выживаемость и метастатический потенциал клеток УМ (Keunen J.E.E. et al., 1997; Miller B. et al. 1981; Virgili G. et al., 2007; Yonekawa Y., 2012). На данный момент MEK1/2 — наиболее изученная мишень для таргетной терапии метастатической УМ. Однако несмотря на многочисленные клинические исследования с блокаторами MEK (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.

Методы и методология исследования

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.

Дату смерти оценивали по данным, предоставленным отделом оценки отдаленных результатов лечения НИИ клинической онкологии им. акад. РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова 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. Статистический анализ проводили с использованием программ Microsoft Excel 2010, SPSS 21.

Научная новизна

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.

Личный вклад

Автор принимала непосредственное участие в планировании и выполнении исследования. Лечение и наблюдение пациентов, включенных в проспективный анализ, осуществлено автором. Личный вклад автора в рамках представленной темы заключается в анализе, обобщении и изложении полученных результатов. Текст и выводы диссертации сформулированы и написаны автором.

Соответствие паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.01.12 – онкология («Медицинские науки») и областям исследования п.2 «Исследования по изучению этиологии и патогенеза злокачественных опухолей, основанные на достижениях ряда естественных наук (генетики, молекулярной биологии, морфологии, иммунологии, биохимии и др.)» и п.6 «Внедрение в клиническую практику достижений фармакологии в области создания и использования цитостатиков, гормонов, биологически активных препаратов».

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 мустофорана и комбинированный режим ПХТ по схеме CVD.

На фоне терапии анти-CTLA4 (ипилимуаб) 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 *GNA11* (экзон 5). Мутации в генах *KIT* (экзон 11) и *BRAF* (V600E) практически не выявляются.

Внедрение результатов исследования

Результаты настоящего исследования внедрены в практику отделения хирургического №10 (биотерапии опухолей) НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Апробация

Материалы диссертационного исследования представлены на конференции «Меланома и опухоли кожи» (2017 г., 2018 г., Москва), межрегиональной научно-практической конференции «Центру офтальмоонкологии Челябинской области – 18 лет» (2017 г., Челябинск).

Апробация результатов диссертации состоялась 26 июня 2018 года на совместной конференции отделения хирургического №10 (биотерапии опухолей), отделения химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей, отделения амбулаторной химиотерапии (дневной стационар), отделения хирургического №11 (опухолей головы и шеи), лаборатории интервенционной радиологии, отделения хирургического № 7 (опухолей печени и поджелудочной железы) НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, лаборатории онкогеномики НИИ канцерогенеза ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Публикации

Материалы диссертационных исследований изложены в 11 научных работах, из них 11 статьи в журналах, которые внесены в перечень рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России.

Объем и структура работы

Диссертационная работа изложена на 136 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, включающего 160 источников: 7 отечественных и 153 зарубежных. Текст диссертации проиллюстрирован 38 таблицами и 35 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

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 пациента с УМ.

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.

Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1 – 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	
Веретенноклеточный	43 (16%)
Эпителиоидноклеточный	32 (12%)
Смешанный	25 (9%)
Нет данных	174 (63%)
Адьювантная терапия	
Метформин	1 (10%)
Химиотерапия	2 (20%)
Иммунотерапия	7 (70%)

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.

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 селезёнке, у 2% (n=5) — в

поджелудочной железе, у 1 пациента — в головном мозге и у 1 пациента — в желудке (менее 1%).

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

Виды лечения. Режимы терапии. 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 АUC 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. Ипилимумаб 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.

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.

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). 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 C-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.

Статистическая обработка. 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.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Химиотерапевтическое лечение метастатической увеальной меланомы (первая линия терапии)

Дакарбазин-содержащие режимы химиотерапии. 84 пациента с метастатической УМ получили химиотерапию с включением дакарбазина в первую линию. 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. У пациентов, получивших ПХТ по схеме CVD (n=38), зафиксирована изначально более высокая активность ЛДГ: у 13 (34%) из 38 пациентов — выше 700 Ед/л, причем у 11 (30%) пациентов — выше 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. Наиболее частым гистологическим вариантом опухоли был эпителиоидноклеточный (у 12 (14,2%) из 33 пациентов). 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).

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. 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).

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 винбластин. 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. 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).

Токсичность была отмечена у всех 38 (100%) пациентов уже после проведения 1 курса ПХТ (табл. 2). Редукция дозы на 25% потребовалась 23 (60,5%) пациентам.

Таблица 2 — 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. 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).

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. 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 ($p=0,03$).

Паклитаксел-содержащие режимы химиотерапии. 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 ($n=25$). 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% ($n=11$)).

Результаты применения паклитаксела в монорежиме. 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. 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).

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

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

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

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

Режимы химиотерапии, содержащие нитрозопроизводные мочевины (араноза и фотемустин). В данную группу было включено 23 пациента, 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). 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. 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.

Результаты применения 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. 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).

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

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

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

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).

Химиотерапия гемцитабином и треосульфаном. 11 пациентов с метастатической УМ получили первую линию химиотерапии по схеме гемцитабин + треосульфан. 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=) пациентов. Во всех случаях 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.

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

Локарегиональное лечение метастатической увеальной меланомы (первая линия терапии)

Трансартериальная химиоэмболизация. 18 пациентам с метастатической УМ в первую линию терапии была проведена ТАХЭ. 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. 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). Во всех группах наблюдалось преимущественно изолированное поражение печени с множественными билобарными метастатическими очагами. У 3 (16,6%) пациентов уровень ЛДГ превышал 700 Ед/л.

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).

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)).

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. 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).

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. 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%).

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. 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. 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).

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 веретенклеточным типом у 15 (42%) пациентов, эпителиоидным — у 14 (40%) пациентов и

смешанным типом у 6 (17%) пациентов. 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 3.

Таблица 3 — Результаты молекулярно-генетического тестирования.

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

При анализе общей выживаемости в зависимости от выявленных мутаций в генах GNAQ и GNA11 достоверных различий не выявлено. 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.

Кроме того, у 4 (66,7%) из 6 пациентов с первичной УМ выявлены изменения копий короткого плеча хромосомы 3.

Четырем пациентам с первичной УМ проведен молекулярно-генетический анализ мутаций в генах SF3B1, EIF1AX и экспрессии пептида VAP1 в образцах первичной опухоли. Мутаций в гене SF3B1 не обнаружено. У одного пациента обнаружена мутация в гене EIF1AX в экзоне 2. Высокий уровень экспрессии пептида VAP1 обнаружен у 2 пациентов, средний уровень — у 1 пациента, и в 1 случае экспрессия пептида VAP1 отсутствовала.

Прогностические факторы

В данной работе проведен поиск возможных факторов прогноза, влияющих на безрецидивную и общую выживаемость пациентов с УМ.

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), $p=0,039$. 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.

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, $p=0,03$.

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 веретенноклеточным типом первичной опухоли имели тенденцию ($p=0,09$) к увеличению общей выживаемости. При этом эпителиоидный и смешанный тип первичной опухоли имели сопоставимую общую выживаемость. 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. Медиана времени до прогрессирования у пациентов с веретенноклеточным 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 ($p=0,006$).

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). Различия были статистически достоверными ($p=0,007$).

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. При этом, достоверных различий в общей выживаемости в зависимости от активности ЛДГ и АЛТ не выявлено.

Алгоритм лечения пациентов с метастатической УМ

Полагаясь на собственный опыт лечения пациентов с метастатической УМ, опыт института Кюри (Mariani P. et al., 2009), составлен алгоритм лечения пациентов с метастатической УМ.

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 ТАХЭ. (рисунок 1).

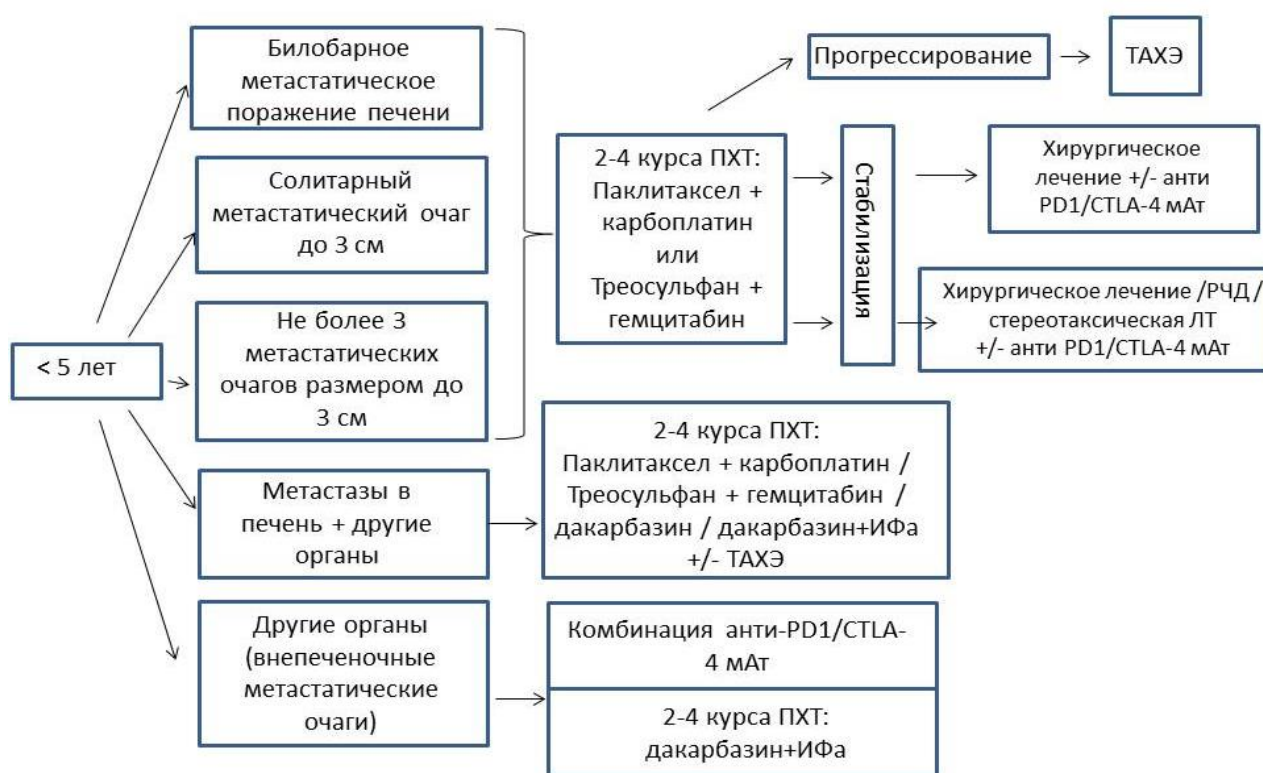


Рисунок 1 – Алгоритм лечения пациентов с метастатической увеальной меланомой (сроки метастазирования после лечения первичной опухоли меньше 5 лет).

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: ТАХЭ, 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. При прогрессировании заболевания рекомендовано проведение ТАХЭ и комбинированной химиотерапии с включением паклитаксела и карбоплатина, треоосульфана и гемцитабина (рисунок 2).

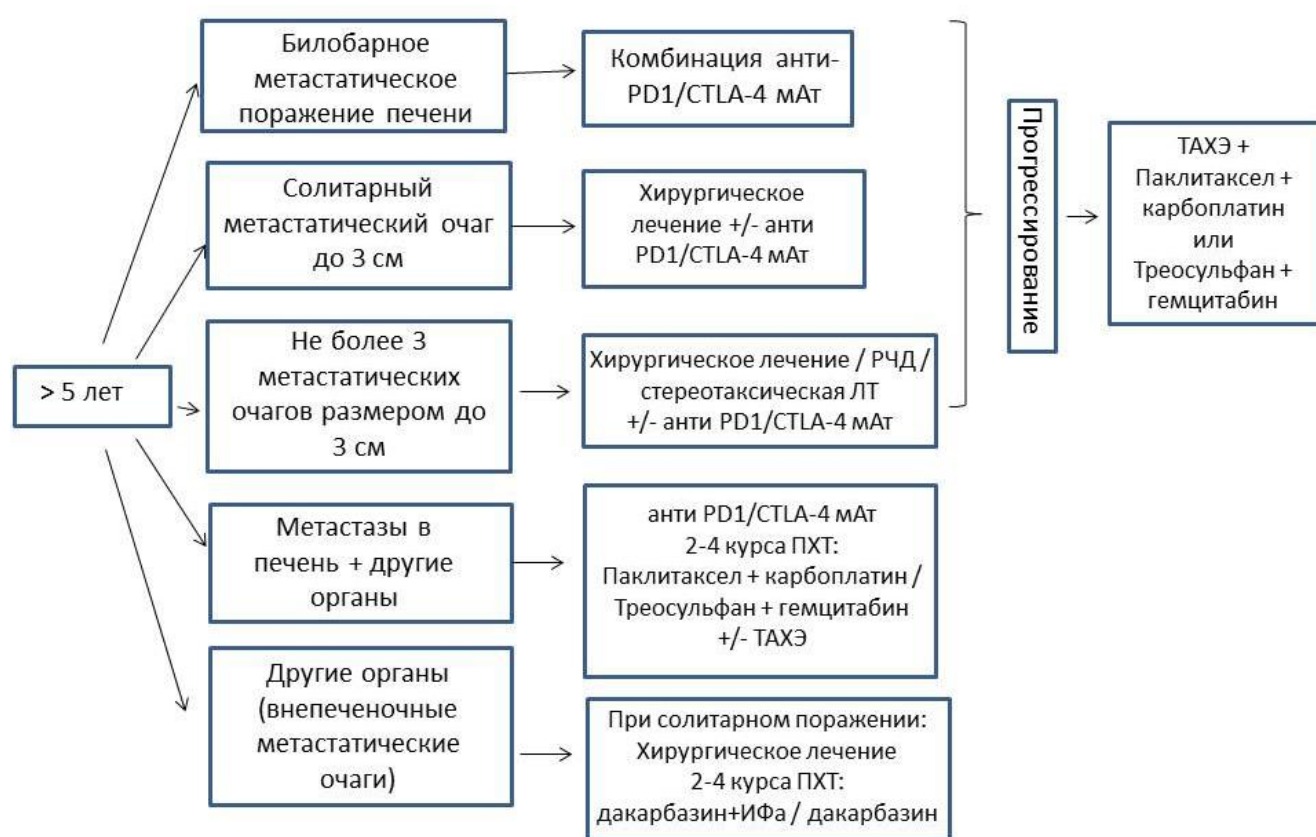


Рисунок 2 – Алгоритм лечения пациентов с метастатической увеальной меланомой (сроки метастазирования после лечения первичной опухоли свыше 5 лет).

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 треосульфат 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, треоосульфана и гемцитабина.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Демидов Л.В. Ранняя диагностика меланомы кожи: значение и возможности применения дерматоскопии в клинической практике онколога / Л.В. Демидов, В.В. Назарова, И.Е. Синельников, И.А. Утяшев, Голубев А.В., Дорошенко М.Б. // Российский онкологический журнал – 2013 – № 5. С. 4-11
2. Назарова, В.В. Современные опции и перспективы системной метастатической увеальной меланомы. Обзорная статья / В.В. Назарова, Я.А. Жуликов, Л.В. Демидов, И.Е. Синельников // Медицинский алфавит. — 2014. — Т.10. — № 1. — С. 19–23.
3. Назарова, В.В. Современные тенденции в терапии увеальной меланомы: обзор проблемы / В.В. Назарова, К.В. Орлова, И.А. Утяшев, Н.Н. Мазуренко, Л.В. Демидов // Злокачественные опухоли. — 2014. — Т. 11. — № 4. — С. 54–61.
4. Долгушин, Б.И. Трансартериальная химиоэмболизация при метастазах увеальной меланомы в печени / В.В. Назарова, Б.И. Долгушин, В.Ю. Косырев, Д.В. Мартынков, Л.В. Демидов, Н.А. Шишкина, И.А. Утяшев // Вестник рентгенологии и радиологии. — 2016. — Т. 97. — № 4. — С. 215–223.
5. Назарова, В.В. Перспективы иммунотерапии метастатической увеальной меланомы / В.В. Назарова, К.В. Орлова, И.А. Утяшев, И.В. Самойленко, Г.Ю. Харкевич, И.Н. Михайлова, Л.В. Демидов // Эффективная фармакотерапия. — 2016. — 39. — С. 68–72.
6. Назарова, В.В. Опыт использования комбинации HDAC-ингибитора и анти-PD1-моноклонального антитела при метастатической увеальной меланоме / В.В. Назарова, К.В. Орлова И.А. Утяшев, Б.М. Медведева, Л.В. Демидов // Эффективная фармакотерапия. — 2017. — 36. — Спецвыпуск «Меланома». — С. 54-56.
7. Яровая, В.А. «Прогностическая» биопсия меланомы хориоидеи: техника, морфологическая и молекулярно-генетическая диагностика / В.В. Назарова, В.А. Яровая, С.С. Клеянкина, А.А. Яровой, О.В. Голубева, Л.В. Демидов, Т.Т. Кондратьева и др. // Современные технологии в офтальмологии. — 2017. — Т.14. — № 1. — С. 375–377.
8. Яровая, В.А. Молекулярно-генетический анализ увеальной меланомы при органосохраняющем лечении / В.А. Яровая, А.А. Яровой, А.Р. Зарецкий, Л.В. Демидов, С.С. Клеянкина, В.В. Назарова, А.И. Сендерович // Практическая медицина». — 2018. — № 3 (114). — С. 213–216.
9. Яровая, В.А. Молекулярное тестирование увеальной меланомы. Находки / В.А. Яровая, А.А. Яровой, С.С. Клеянкина, Е.Н. Коробов, Л.В. Чудакова, Л.В. Демидов, В.В. Назарова, А.Р. Зарецкий // Современные технологии в офтальмологии. – 2018. – Т.15. – № 4. – С. 297-299

10. Зарецкий, А.Р. Опыт молекулярного тестирования увеальной меланомы 1–3 стадии при консервативном и хирургическом лечении / А.Р. Зарецкий, В.А. Яровая, Л.В. Чудакова, В.В. Назарова, Л.В. Демидов, А.А. Яровой // Вопросы онкологии. — 2018. — №5. — С. 625–632.

11. Мазуренко, Н.Н. Молекулярно-генетическая гетерогенность меланомы глаза / Н.Н. Мазуренко, И.В. Цыганова, В.В. Назарова, И.А. Утяшев, К.В. Орлова, Д.А. Понкратова, Д.В. Мартынков и др. // Успехи молекулярной онкологии. 2018. — Т. 5. — № 3. — С. 51–58.