© В.Ю. Косырев и др., 2020
УДК 616.36-006-085
ББК 55.694.135-52
DOI: 10.31917/2104284

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ТРАНСАРТЕРИАЛЬНОЙ ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИИ ПРИ МЕТАСТАЗАХ УВЕАЛЬНОЙ МЕЛАНОМЫ В ПЕЧЕНИ

[1] НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России (Москва, Россия)

[2] Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет) (Москва, Россия)

В.Ю. Косырев[1,2], Д.В. Мартынков[1], Э.Р. Виршке[1], Ю.В. Буйденок[1], В.В. Назарова[1]

THE EFFECTIVENESS OF TRANSARTERIAL CHEMOEMBOLIZATION IN METASTATIC UVEAL MELANOMA OF THE LIVER

В.Ю. Косырев[1,2]
Доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, отдел интервенционной радиологии, НИИ КиЭРФГБУ, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России; профессор кафедры онкологии, ПМГМУ им. И.М. Сеченова.
115478, Москва, Каширское шоссе, 24.
SPIN-код: 1514-2242.
ORCID: 0000-0002-3083-2102.

Д.В. Мартынков[1]
Научный сотрудник, отдел интервенционной радиологии, НИИ КиЭРФГБУ.
E-mail: generaloncology@rambler.ru.
SPIN-код: 8575-4554.
ORCID: 0000-0001-5920-8066.

Э.Р. Виршке[1]
Доктор медицинских наук, заведующий операционным блоком отдела интервенционной радиологии, НИИ КиЭР.
SPIN-код: 8054-1162.
ORCID: 0000-0002-4006-3642.

Ю.В. Буйденок[1]
Доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела интервенционной радиологии, НИИ КиЭРФГБУ.
SPIN-код: 6084-1183.

В.В. Назарова[1]
Кандидат медицинских наук, врач-онколог, отделение онкодерматологии НИИ КО.
SPIN-код: 9898-1524.
ORCID: 0000-0003-0532-6061.

V.Yu. Kosirev[1,2]
Doctor of Medicine, Leading Researcher, Department of Interventional Radiology, Research Institute KaER, N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology; Professor, Oncology Department, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University).
115478, Moscow, Kashirskoye shosse, 24.
SPIN-code: 1514-2242.
ORCID: 0000-0002-3083-2102.

D.V. Martynkov[1]
Researcher, Department of Interventional Radiology, Research Institute KaER.
E-mail: generaloncology@rambler.ru.
SPIN-code: 8575-4554.
ORCID: 0000-0001-5920-8066.

E.R. Virshke[1]
Doctor of Medicine, Chief of the Operation Rooms, Department of Interventional Radiology, Research Institute KaER.
SPIN-code: 8054-1162.
ORCID: 0000-0002-4006-3642.

Yu.V. Buydenok[1]
Doctor of Medicine, Leading Researcher, Department of Interventional Radiology, Research Institute KaER.
SPIN-code: 6084-1183.

V.V. Nazarova[1]
Candidate of Medicine, Oncologist of the Department of Oncodermatology, Institute KO.
SPIN-code: 9898-1524.
ORCID: 0000-0003-0532-6061.

Цель: исследование эффективности трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ) при лечении больных метастатической увеальной меланомой.

Материал и методы: в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 2000 по 2019 гг. 72 пациента получили лечение с применением метода ТАХЭ по поводу метастазов увеальной меланомы в печени. Из них: мужчины – 22 (30,6%), женщины – 50 (69,4%). Средний возраст 46,28±10,32 лет, диапазон 23–84 года. Время выявления метастатического поражения печени после лечения первичной опухоли составило от 2 до 252 месяцев, медиана – 24 месяца.

Объем поражения печени был до 25% у 19 больных, от 25% до 50% у 33 больных, от 50% до 75% у 20 больных.

Всего было выполнено 134 ТАХЭ вмешательств. В зависимости от объема поражения, характера кровоснабжения опухолей и ответа на лечение, больным выполнялось от 1 до 5 сеансов ТАХЭ: у 27 пациентов одна ТАХЭ, у 35 – две, у 5 – три, у 3 – четыре и у 2 – пять ТАХЭ.

В качестве эмболизирующей составляющей использовались: липиодол 10 мл в 106 случаях, микросферы – в 16 случаях (размеры частиц варьировали от 100 до 500 мкм), в 12 ТАХЭ были использованы комбинации представленных эмболизирующих материалов. В качестве химиопрепарата выступал карбоплатин, доксорубицин или гемцитабин.

Результаты: у 58 пациентов (80,6%) отмечался умеренно выраженный постэмболизационный синдром, выражающийся болью, фебрильной температурой, тошнотой, рвотой. Локальный ответ (включающий полный ответ, частичный ответ или стабилизацию по критериям mRECIST) наблюдался у 53/72 (73,6%) пациента с метастазами увеальной меланомы. Длительность наблюдения за пациентами после проведенной ТАХЭ была от 2 до 60 месяцев. Медиана наблюдения составила 12,5 месяцев. Группа, ответившая на лечение, в том числе, стабилизацией, достигла показателей 1-летней общей выживаемости по методу Kaplan-Meier 72%, а 2-летней – 45,6%. У пациентов с продолжающимся ростом образований показатели 1-летней общей выживаемости по методу Kaplan-Meier 42,6%, а 2-летняя не была достигнута. 48 пациентов живы на момент исследования, 24 умерли от прогрессирования заболевания.

Выводы: использование ТАХЭ при метастатическом поражении печени меланомой хориоидеи в комбинированном лечении либо в монорежиме привело к объективному ответу или стабилизации процесса у 73,6% пациентов. Данный метод позволяет увеличить общую выживаемость больных и хорошо переносим.

Ключевые слова: *меланома хориоидеи, метастазы, трансартериальная химиоэмболизация.*

Aim: to study the effectiveness of the use of transarterial chemoembolization (TACE) in the treatment of patients with metastatic uveal melanoma.

Material and methods: in N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the Ministry of Health of Russia in the period from 2000 to 2019 72 patients received treatment (TACE) for metastases of uveal melanoma in the liver. Of these: men – 22 (30,6%), women – 50 (69,4%). Average age 46,28±10,32 years, range 23–84 years. The time of detection of metastatic liver lesions after treatment of the primary tumor ranged from 2 to 252 months, the median was 24 months.

The volume of liver damage was up to 25% in 19 patients, from 25% to 50% in 33 patients, from 50% to 75% in 20 patients.

A total of 134 TACE interventions were performed. Depending on the volume of the lesion, the nature of the blood supply to the tumors and the response to treatment, patients underwent 1 to 5 sessions of TACE: in 27 patients one TACE, in 35 – two, in 5 – three, in 3 – four, and in 2 – five TACE.

As an embolizing component, lipiodol 10 ml was used in 106 cases, microspheres in 16 cases (particle sizes varied from 100 to 500 μm), in 12 TACEs, combinations of the presented embolizing materials were used. Carboplatin, doxorubicin or gemcitabine were used as chemotherapy drugs.

Results: 58 patients (80,6%) had a moderate postembolization syndrome, expressed by pain, febrile temperature, nausea, and vomiting. A local response (including complete response, partial response, or stabilization by mRECIST criteria) was observed in 53/72 (73,6%) patients with metastases of uveal melanoma. The duration of observation of patients after TACE was from 2 to 60 months. The median follow-up was 12,5 months. The group that responded to treatment, including stabilization, achieved a 1-year Kaplan-Meier overall survival rate of 72% and a 2-year rate of 45,6%. In patients with continued growth of lesions, the 1-year overall survival rate according to the Kaplan-Meier method was 42,6%, and the 2-year survival rate was not achieved. 48 patients were alive at the time of the study, 24 died from disease progression.

Conclusions: the use of TACE in metastatic lesions of the liver by choroidal melanoma in combined treatment or in mono-regimen led to an objective response or stabilization of the process in 73,6% of patients. This method increases the overall survival of patients and is well tolerated.

Keywords: *choroidal melanoma, metastases, transarterial chemoembolization.*

Введение

Меланома хориоидеи – наиболее распространенная первичная злокачественная внутриглазная опухоль у взрослых. Имеет нейроэктодермальное происхождение, развивается из меланоцитов увеального тракта (хориоидеи, цилиарного тела, радужки). По совокупным данным уровень заболеваемости колеблется от 2,3 до 13,3 человек на 1 млн населения [1]. В России этот показатель в разных регионах варьирует от 6,23 до 8 случаев на 1 млн взрослого населения [2]. Достаточно редко опухоль бывает наследственной, также не отмечено убедительной связи ультрафиолетового из-

лучения с развитием заболевания. Новообразование располагается в 90% случаев в сосудистой оболочке, тонком сосудистом слое между склерой и сетчаткой. Основными методами лечения первичного очага являются хирургический, дистанционная лучевая терапия и брахитерапия. При больших очагах с экстраокулярным распространением, у пациентов с выраженными симптомами, рецидивах выполняется энуклеация [3, 4].

По сводным литературным данным, не менее 50% пациентов к моменту постановки диагноза в связи с выявленной опухолью глаза имеют отдаленные проявления заболевания. Печень – основная мишень метастазирования у более чем 90% пациентов, причем являясь первым органным рубежом гематогенной диссеминации, остается у большинства пациентов единственным местом метастазирования. А в большинстве случаев объем и характер поражения печени определяет клиническое течение заболевания. Также опухоль может метастазировать в легкие (в 29% случаев), кости (в 17%), кожу (в 12%), лимфатические узлы (в 11%), головной мозг, подкожные ткани, по брюшине и в другие внутренние органы [4–6].

Данную тропность клеток увеальной меланомы к гепатоцитам печени объясняют наличием на поверхности клеток трех видов рецепторов, гиперэкспрессированых в первичной опухоли: IGF-1R (рецептор инсулиноподобного фактора роста), cMET (HGFR — рецептора фактора роста гепатоцитов) и CXCR4 (рецептора хемокинов), основной функцией которых является контроль клеточной миграции, регулирование инвазии и пролиферации в опухолевых клетках [7].

Данные по общей выживаемости пациентов без лечения варьируют от 2 до 9 месяцев. В связи с высокой первичной и вторичной лекарственной устойчивостью клеток увеальной меланомы на сегодняшний день химиотерапевтическое лечение имеет ограниченную эффективность. Для метастатической увеальной меланомы, в отличие от кожной, пока еще не выработаны оптимальные режимы системного лекарственного лечения. Кроме того, пациентам с высоким риском диссеминации не определена и не проводится в каком-либо виде адъювантная терапия.

Продолжается поиск дополнительных методов воздействия и их комбинаций, включающих как системную терапию, так и локорегионарные методики, в связи с неудовлетворительными результатами лечения больных с метастазами увеальной меланомы.

В настоящее время продолжается активная разработка и внедрение таких методов, как регионарная химиотерапия, иммуноэмболизация, изолированная перфузия печени, трансартериальная химиоэмболизация. Представлено и систематизировано не так много литературных данных по использованию вышеперечисленных опций для лечения пациентов с метастатической увеальной меланомой, однако опубликованные результаты ряда исследований с разным количеством включенных больных и используемых комбинаций препаратов демонстрируют обнадеживающие показатели, как непосредственные, так и отдаленные (увеличение безрецидивной и общей выживаемости).

Отсутствуют четко сформулированные рекомендации для ведения данной группы пациентов. Несмотря на прогресс в лучшем понимании биологии данной болезни, выживаемость после метастазирования в печень остается ограниченной. Полученные результаты использования системной химиотерапии остаются неудовлетворительными, а эффективность современной иммунотерапии составляет порядка 5–10% [8, 9].

ТАХЭ интересна тем, что помимо внутриартериального воздействия химиотерапевтического препарата происходит ишемическое влияния на ткань опухоли печени, при незначительном уровне локальных и системных побочных эффектов. Как химиотерапевтический препарат, так и эмболизирующая составляющая лечебной композиции представлены достаточно широко: липиодола ультрафлюид, поливиниловые частицы, микросферы, радиоэмболы, доксорубицин, карбоплатин, гемцитабин и другие. Пока представлено не так много систематизированных литературных данных, однако опубликованные результаты ряда исследований с разным количеством пациентов и используемых комбинаций препаратов демонстрируют обнадеживающие показатели, как непосредственные, так и отдаленные (увеличение безрецидивной и общей выживаемости).

Целью данного исследования является оценка эффективности одного из методов регионарной терапии, трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ), в лечении больных увеальной меланомой с метастатическим поражением печени.

Материал и методы

В ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с 2000 по 2019 год получили лечение по поводу метастатического поражения печени 72 пациента с увеальной меланомой. Из данной группы мужчин было 50 (30,6%), женщин – 22 (69,4%). Средний возраст составил 47,52±10,45 лет, диапазон варьировал 23–84 лет.

При лечении первичной опухоли глаза в основном были использованы хирургический метод и брахитерапия. Было произведено 38 энуклеаций глаза, в 28 случаях – брахитерапия, 6 – транспупиллярная термотерапия. В дальнейшем все пациенты находились под динамическим наблюдением. При плановом контрольном обследовании или по поводу каких-либо жалоб при выявлении вторичного поражения печени у всех пациентов был собран анамнез, выполнены анализы крови (общеклинический, биохимический, коагулограмма), общий анализ мочи, рентгенография органов грудной клетки (или по показаниям КТ

органов грудной клетки), УЗИ, КТ или МРТ брюшной полости с внутривенным контрастированием, КТ головного мозга, 24 больным выполнена ПЭТ/КТ всего тела.

Были выработаны показания к проведению регионарных методов лечения: полностью пролеченная или находящаяся без отрицательной динамики длительное время первичная опухоль. Отсутствие или незначительное количество находящихся в состоянии стабилизации очагов внепеченочного поражения. Кроме того, обязательными критериями включения пациентов в данное исследование являлось отсутствие тромбоза портальных вен и признаков обструкции желчных путей. Объем поражения печеночной ткани не должен был превышать 75%.

Из всей группы пациентов объем поражения печени был до 25% у 19 больных, от 25% до 50% – у 33, от 50% до 75% поражения – у 20 больных. Обычно при диагностике было выявлено билобарное поражение. У всех пациентов определялись измеряемые очаги поражения. Количество узлов в печени варьировалось от 1 до 25.

Время выявления метастатического поражения печени после лечения первичной опухоли составило от 2 до 252 месяцев, медиана – 24 месяца.

Оценка клинического статуса проводилась до проведения лечения и через месяц после окончания. Оценка ответа опухоли на лечение проводилась по модифицированным критериям RECIST (mRECIST).

Трансартериальная химиоэмболизация в качестве первой линии лечения выполнена 20 больным, а 52 больным на первом этапе лечения проводилась химиоиммунотерапия, и ее неэффективность (увеличение размеров и количества опухолей в пределах печени) рассматривалась как показание для выполнения ТАХЭ.

Также при массивном поражении печени и быстром росте узлов у пациентов с неблагоприятным прогнозом выполнялось комбинированное лечение: сочетание полихимиотерапии с химиоэмболизацией печени с минимальным интервалом.

Всего было выполнено 134 ТАХЭ вмешательства. В зависимости от объема поражения, характера кровоснабжения опухолей и ответа на лечение, больным выполнялось от 1 до 5 сеансов ТАХЭ: у 27 пациентов одна ТАХЭ, у 35 – две, у 5 – три, у 3 – четыре и у 2 – пять ТАХЭ. При билобарном поражении печени обычно выполнялось не менее двух вмешательств: последовательно оказывалось воздействие на одну и вторую 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 масляной эмболизации производилась как селективная катетеризация собственной или долевых печеночных артерий, так и суперселективная катетеризация с использованием микрокатетерной техники.

В качестве эмболизирующего материала использовались: только липиодол 10 мл в 106 случаях, только микросферы – в 16 случаях (размеры частиц варьировали от 100 до 500 мкм), в 12 случаях одновременно во время одного вмешательства вводили комбинацию представленных эмболизирующих материалов. В качестве химиопрепарата использовались доксорубицин в дозировке 100 мг, гемцитабин 1000–2000 мг, или карбоплатин 450 мг, в зависимости от ранее проведенного лечения.

Результаты

В 100% случаев ТАХЭ была технически успешной: пациентам вводился необходимый объем химиоэмболизирующей смеси в питающие опухоль сосуды печени. Осложнений, связанных с техническим выполнением трансартериальной химиоэмболизации, не наблюдалось. Постэмболизационный синдром (ПЭС: подъем температуры тела и артериального давления, тошнота, рвота, боли в области печени) в различной степени выраженности присутствовал у большинства пациентов (55 больных – 76,4%). Консервативное лечение было эффективно во всех случаях. У половины больных в первые сутки после ТАХЭ отмечались умеренно интенсивные боли в правом подреберье и эпигастрии, купируемые наркотическими анальгетиками и нестероидными противовоспалительными препаратами. Другие симптомы ПЭС, а также повышение уровня ферментов печени купировались в течение 2–7 суток. Тяжелых интра- или постоперационных осложнений не было.

У 58 пациентов (80,6%) отмечался умеренно выраженный постэмболизационный синдром, выражающийся болью, фебрильной температурой, тошнотой, рвотой. Локальный ответ (включающий в себя полный ответ, частичный ответ или стабилизацию заболевания в рамках критериев mRECIST) наблюдался у 53/72 (73,6%) пациента с метастазами увеальной меланомы. Длительность наблюдения за пациентами после проведенной ТАХЭ была от 2 до 60 месяцев. Медиана наблюдения составила 12,5 месяцев. Группа, ответившая на лечение, в том числе, стабилизацией, достигла показателей 1-летней общей выживаемости по методу Kaplan-Meier 72%, а 2-летней – 45,6%. У пациентов с продолжающимся ростом образований показатели 1-летней общей выживаемости по методу Kaplan-Meier 42,6%, а 2-летняя не была достигнута. 48 пациентов были живы на момент исследования, 24 умерли от прогрессирования заболевания (в основном пациенты с поражением 50–75% объема печени).

На рисунке 1 представлены кривые общей выживаемости для группы пациентов, ответивших на лечение (Group 1), и группы, в которой наблюдалось прогрессирование (Group 2) (рис. 1).

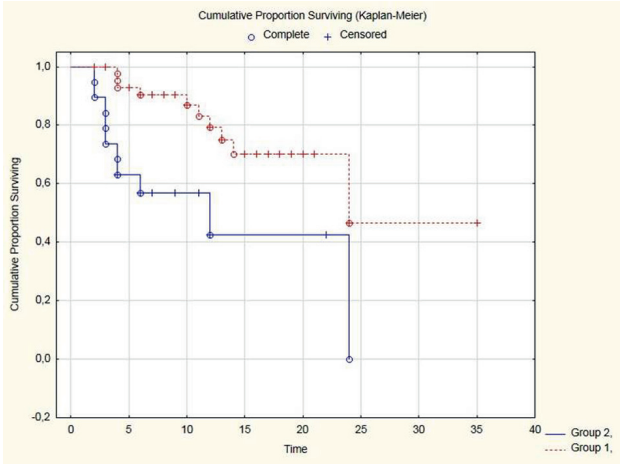

Рис. 1. График общей выживаемости пациентов с метастатическим поражением печени увеальной меланомой после ТАХЭ печени, ответивших и не ответивших на лечение

Клинический пример №1

Больная Г., 1947 г.р.

В 2013 году выявлено новообразование хориоидеи левого глаза. Была проведена брахитерапия на пораженной стороне. При контрольном обследовании в 2015 году выявлено множественное вторичное поражение печени. Мутации в генах GNAQ и GNA11 не обнаружено. 30.03.2015 была выполнена трансартериальная химиоэмболизация печени (доксорубицин 100 мг + гепасферы 50 мг) (рис. 2а, 2б). С учетом изолированного поражения левой доли печени было принято решение о более полном закрытии кровотока в компрометированном участке. Длительность наблюдения составила 8 месяцев без признаков прогрессирования заболевания. В зоне обработанного участка наблюдалась зона некроза.

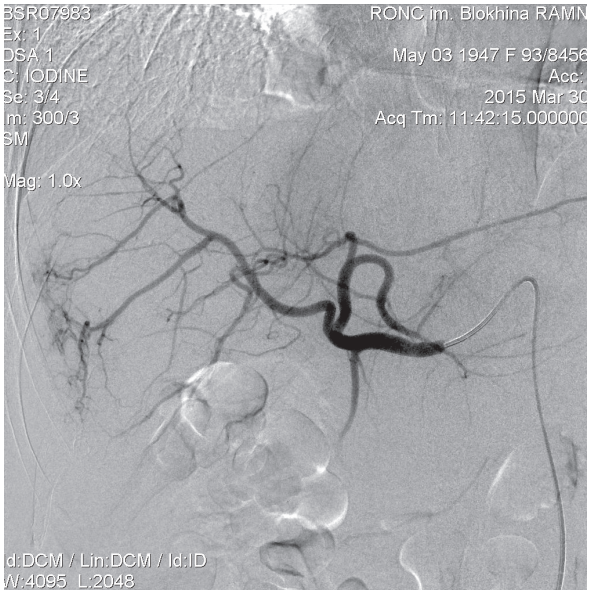

Рис. 2а. Гепатография в субтракционном изображении, до ТАХЭ, артериальная фаза. Практически вся левая доля печени поражена опухолью

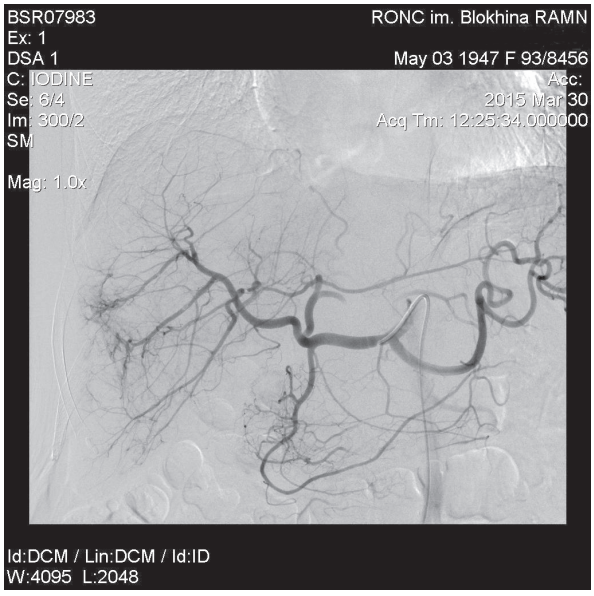

Рис. 2б. Гепатография в субтракционном изображении, после ТАХЭ, артериальная фаза. Определяется отсутствие кровотока в левой долевой артерии, полностью перекрытой эмболизирующими частицами

Клинический пример №2

Больная Р., 1990 г.р.

По м/ж в 2009 году у пациентки было выявлено новообразование хориоидеи слева. 07.04.2009 – была выполнена энуклеация левого глаза. В дальнейшем пациентка регулярно обследовалась. В 2013 году при очередном контроле были выявлены новообразования в печени в S8 до 6х4,5 см, а также образование в области нижнего полюса левой почки до 4х3,5 см. 04.10.13 – была выполнена правосторонняя гемигепатэктомия, удаление метастазов в забрюшинном пространстве. При контрольном обследовании в 2016 году выявлены метастазы в оставшейся доле печени, которые были подтверждены по данным ПЭТ/КТ. По данным диагностики: состояние после правосторонней гемигепатэктомии. Левая доля печени увеличена в размерах, контуры ее четкие ровные. Структура паренхимы неоднородна за счет 3 очагов в S2-3 до 2,5х1,3 см, в S3 до 0,5 см, в S4 до 0,8 см. Внутри- и внепеченочные протоки не расширены. Желчный пузырь не определяется. Селезенка незначительно увеличена до 11,9х11, 5х5,5 см. После обсуждения на консилиуме 06.04.2016 была выполнена химиоэмболизация печени (доксорубицин 100 мг + липиодол 10 мл). По данным полного обследования был отмечен полный ответ на лечение: вышеуказанные очаги в печени перестали определяться. Пациентка находилась на динамическом наблюдении в течение 2,5 лет без признаков рецидива.

Клинический пример №3

Пациентка Н., 61 л.

По поводу меланомы хориоидеи левого глаза в 1997 году выполнена энуклеация левого глаза. При

обследовании в 2012 году было выявлено метастатическое поражение печени. Тогда же сразу было проведено 4 курса химиотерапевтического лечения по схеме CVD (цисплатин + винбластин + ДТИК). В связи с коротким периодом стабилизации было принято решение о начале проведения ТАХЭ печени. Суммарно было проведено 4 курса трансартериальной химиоэмболизации. 1-й – 31.10.2012 химиоэмболизация артерий печени (гемцитабин 1500 мг + липиодол 10 мл). 2-й – 30.11.2012 химиоэмболизация артерий печени (гемцитабин 1500 мг + липиодол 10 мл). 3-й – 29.03.2013 химиоэмболизация артерий печени (гемцитабин 1500 мг + липиодол 10 мл). 4-й – 02.09.2013 химиоэмболизация артерий печени (гемцитабин 1500 мг + липиодол 10 мл). После каждого этапа ТАХЭ отмечался длительный и устойчивый эпизод стабилизации. Период наблюдения составил 38 месяцев. Особо хотелось отметить длительность стабилизации при столь большом размере метастатического очага, без изменения функциональной активности печени, при сохранении статуса ECOG 0.

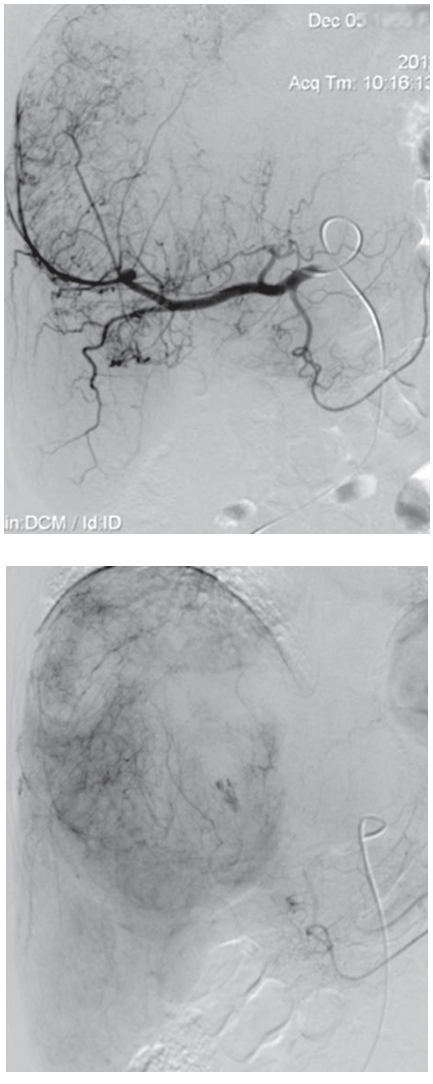

Рис. 3. Ангиография печени, до ТАХЭ. А – артериальная фаза, В – венозная фаза

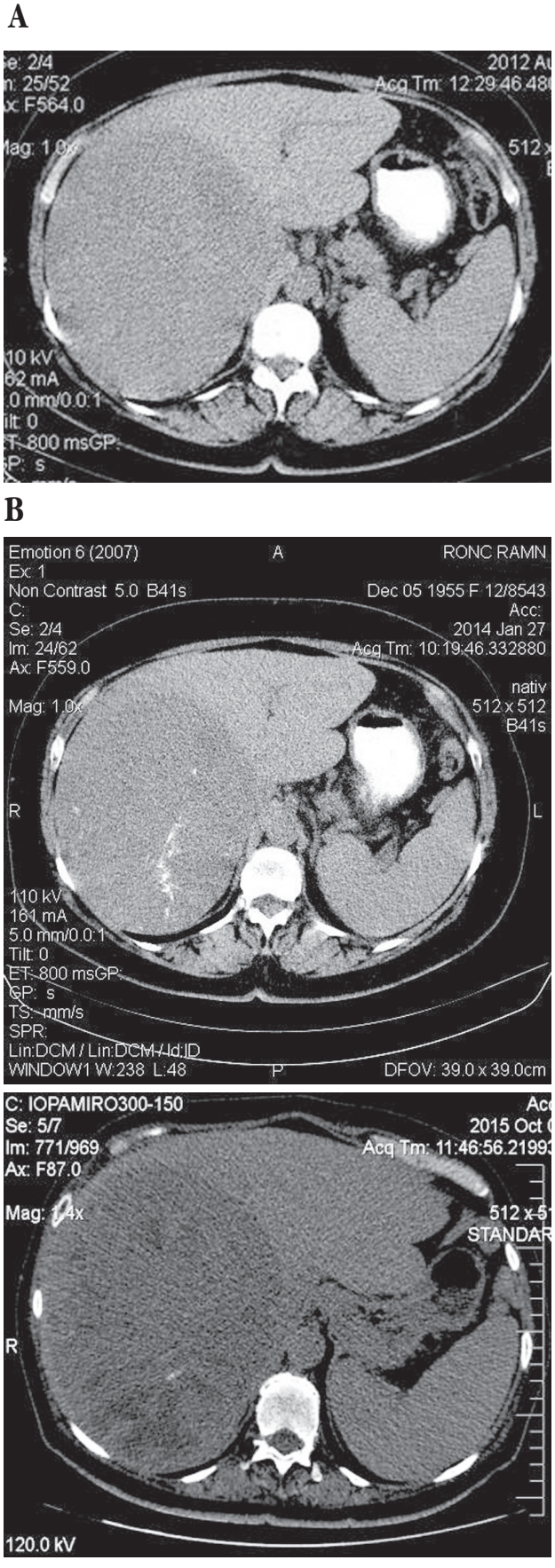

Рис. 4. А – КТ печени до лечения, В – через 15 и 36 месяцев после ТАХЭ, соответственно

На рисунке 3 представлены ангиограммы печени до начала внутриартериального лечения: определяется массивная неоднородно контрастируемая опухоль в правой доле печени. На рисунке 4 – КТ до выполнения трансартериальной химиоэмболизации, через 15 и 36 месяцев после ТАХЭ. За время наблюдения размеры опухоли существенно не изменились, вместе с тем в структуре опухолевого узла появились обширные зоны некроза.

В нашем исследовании трансартериальная химиоэмболизация у больных с метастазами увеальной меланомы в печени зарекомендовала себя как эффективный и хорошо переносимый метод лечения. Объективный ответ или стабилизация процесса в печени наблюдалась у 73,6% пациентов. А медиана общей выживаемости сопоставима с таковой, представленной в литературных данных. Комбинация химиотерапевтических препаратов с эмболизирующими 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.

Обсуждение

Увеальная меланома является наиболее распространенной первичной злокачественной внутриглазной опухолью у взрослых. Несмотря на хорошо отработанную тактику лечения первичного очага, данный тип опухоли в большом проценте случаев дает отдаленные метастазы. Лечение пациентов с метастазами увеальной меланомы требует комплексного подхода, включающего как системное воздействие, так и регионарные методики, так как клиническое течение болезни у большинства пациентов с метастазами в общем случае определяется контролем опухолей в печени.

Методом выбора при изолированном единичном метастатическом поражении печени остается резекция, которая позволяет достичь медианы общей выживаемости по сводным данным до 40 месяцев [10, 11].

Но в случаях изолированного метастатического поражения печени при увеальной меланоме хирургический метод и варианты локальной деструкции (аблации) редко бывают применимы по причине мультифокальности изменений.

Из литературных источников, в основном хирургическая группа состояла из 25–45 больных, медиана общей выживаемости которых составляла 14–39 месяцев, что по сравнению с данными по пациентам без какого-либо лечения представлялось очень оптимистично. К сожалению, более 2/3 больных из общего числа не подлежат хирургическому вмешательству, вследствие распространенности процесса.

В каждом из этих исследований медиана продолжительности общей выживаемости была больше в группе пациентов, которым выполнялась резекция печени, чем в группе получавших нехирургические методы лечения. С одной стороны, это свидетельствует об эффективности данного метода лечения, с другой стороны, в данную группу обычно отбирались пациенты с небольшим количеством очагов (до 1–3), доступных тому или иному объему хирургического вмешательства и не осложненные соматически.

Следует обратить внимание на данные Mariani из института Кюри, в котором резекции печени подверглись 255 из 798 пациентов. Медиана общей выживаемости у данной группы составила 14 месяцев, по сравнению с 8 месяцами у другой группы, получавшей системное химиотерапевтическое лечение. Цифры 5-летней общей выживаемости достигали 7% [12, 13].

Интерес представляет метод внутрипеченочной интраартериальной химиотерапии. При данном методе катетеры вводятся в печеночную артерию либо хирургически через гастродуоденальную артерию, либо чрескожно через бедренную артерию. В среднем пациенты получают от 3 до 4 курсов через временные катетеры или 8 курсов через имплантируемые катетеры. Наиболее широко используемым агентом в этих исследованиях был Фотемустин, хотя были также испытаны мелфалан и цисплатин. Уровень общей выживаемости при данной опции лечения составил от 6 до 12 месяцев [14, 15].

Еще одним регионарным методом лечения метастазов в печени является изолированная перфузия печени с химиотерапевтическими агентами, в открытом хирургическом либо чрескожном варианте. Для изолированной печеночной перфузии (IHP), сосудистая сеть печени изолируется хирургическим путем, что позволяет доставить высокие дозы химиопрепаратов непосредственно в орган. Предпочтительными для этого метода являются алкилирующие химиопрепараты, так как они эффективны относительно короткое время экспозиции и имеют выраженное отношения доза-реакция. Мелфалан был наиболее часто используемым агентом у пациентов с метастазами увеальной меланомы в печени [16, 17].

Об использовании ТАХЭ для контроля роста метастатических опухолей меланомы в печени впервые сообщено в 1986 году. За прошедшие 30 лет был представлен широкий спектр вариантов использования данного метода для лечения больных с метастазами увеальной меланомы в печени и была показана возможность увеличения общей выживаемости данной группы пациентов. В различных исследованиях для трансартериальной химиоэмболизации печени использовались различные химиотерапевтические агенты в сочетании с разными эмболизирующими материалами.

В 1986 году Carrasco C. и соавт. начали использование цисплатина и частиц поливинилового спирта во время химиоэмболизации для контроля роста метастазов увеальной меланомы в печени [18]. В 1988

году Mavligit G. и соавт. опубликовали свои результаты, используя тот же метод уже в большей серии (n=30) пациентов. Общий ответ после химиоэмболизации составил 46%. Медиана общей выживаемости составила 11 месяцев, с 14-месячной (диапазон: от 9 до 54 месяцев) медианой общей выживаемости для отреагировавших пациентов по сравнению с 6-месячной (диапазон: от 2 до 19 месяцев) медианой общей выживаемости для пациентов, которые не ответили на лечение [19].

В исследовании Bedikian A. и соавт. у 201 пациента с метастазами увеальной меланомы в печени сравнивались системная терапия, внутриартериальная химиоинфузия и химиоэмболизация. Для пациентов с химиоэмболизацией была достигнута частота ответа 36%, в то время как системные методы лечения показали уровень ответов <1%. Хотя разница в общей выживаемости для двух групп пациентов не была статистически значимой (медиана: 6,0 против 5,0 месяцев, p=0,2), у ответивших на химиоэмболизацию пациентов общая выживаемость была значительно больше, чем у пациентов, которые не среагировали на химиоэмболизацию (медиана: 14,5 против 5,0 месяцев; p=0,003) или у пациентов, которые получали внутривенную системную химиотерапию (медиана: 14,5 в сравнении 5,0 месяцев; p=0,003). Авторы пришли к выводу, что по сравнению с другими методами лечения химиоэмболизация продемонстрировала эффективные результаты и должна быть методом выбора для пациентов с метастазами в печени увеальной меланомы [20].

В отдельном исследовании у 30 пациентов Patel K. и соавт. были опубликованы результаты 2 фазы исследований с использованием 100 мг 1,3-бис (2-хлорэтил) -1-нитрозомочевины (BCNU) с Gelfoam [21]. Подобно исследованию Mavligit G. и соавт. общая выживаемость значительно различалась в зависимости от ответа на лечение. Пациенты, которые достигли полного или частичного ответа, показали общую выживаемость 21,9 месяца (диапазон: от 7,4 до 27,6 месяцев), со стабилизацией – 8,7 месяца (диапазон: от 2,9 до 14,4 месяцев), а пациенты, у которых было прогрессирование, достигли общей выживаемости всего 3,3 месяца (диапазон: от 1,6 до 5,6 месяцев). Преимущество в выживаемости и ответе на химиоэмболизацию также были связаны с объемом метастазов в печени. Для пациентов с <20% (N=6) опухолевого поражения печени, уровень отклика (полный ответ плюс частичный ответ) был 33,3% с медианой общей выживаемости 19 месяцев (диапазон: от 3,8 до 27,6 месяцев). Для пациентов с опухолевым поражением >20% (n=18), уровень ответа составил 16,7%. Для пациентов с 20–50% объемом опухоли общая выживаемость составила 5,6 месяца (диапазон: от 0,1 до 14 месяцев), а для тех, кто имел >50% опухолевой массы в печени (n=11), медиана общей выживаемости составила всего 2,1 месяцев (диапазон: от 0,6 до 7,5 месяцев).

В 2007 году Vogl T. и соавт. оценили применение липиодола (Гербе, Villepinte, Франция) – распространение и накопление в печени и ответ на лечение у 12 пациентов с метастазами в печени увеальной меланомы после химиоэмболизации с 10 мг/м^2 митомицина С и рассасывающихся микросфер [22]. Медиана общей выживаемости у пациентов, которые продемонстрировали частичный ответ на лечение, была значительно больше, чем у тех, кто не ответил на химиоэмболизацию (медиана: 21,0 против 16,5 месяцев, соответственно) (p<0,01).

В 2008 году Sharma K. и соавт. выполняли химиоэмболизации, используя композицию с 50 мг цисплатина, 50 мг доксорубицина и 10 мг митомицина С с липиодолом с последующим введением либо Gelfoam, либо частиц поливинилового спирта, чтобы замедлить артериальный поток [23]. Из 20 пациентов у 13 (65%) была достигнута стабилизация и 7 пациентов (35%) показали прогрессирование. Медиана общей выживаемости составила 271 день. Исследователи разделили пациентов на группы: с узловой моделью с единичными питающими сосудами (n=11) и распределенной моделью с множественной артериальной сетью (n=9). Результаты показали большую общую выживаемость пациентов с узловым паттерном (1-летняя выживаемость 58%, медиана: 12,7 месяцев), чем с распределенной картиной (никто из пациентов не достиг однолетней выживаемости, медиана: 3,7 месяцев).

За последние несколько лет появилось несколько сообщений об использовании для лечения метастазов увеальной меланомы в печени микросфер с лекарственным покрытием, нагруженных иринотеканом или доксорубицином. Гранулы с лекарственным покрытием получают из гидрогеля поливинилового спирта, который был модифицирован с сульфонатными группами для контролируемой загрузки и доставки химиотерапевтических агентов. Таким образом, эмболизация сосудов опухоли сферами с лекарственным покрытием позволяет локально доставить и длительно высвобождать цитотоксические лекарственные средства непосредственно в опухоль, одновременно оказывая ишемическое повреждение.

В 2009 году Fiorentini G. и соавт. представили свои исследования фазы 2, используя Иринотекан (100 мг) с микросферами для лечения 10 пациентов [24]. После химиоэмболизации у всех пациентов наблюдался частичный ответ на лечение (по данным RECIST). Три пациента дали лучший ответ с уменьшением размера опухоли на 90%, три пациента дали уменьшение опухоли на 80%, и четыре пациента показали уменьшение опухоли на 60–70% после ТАХЭ. Пациенты с ограниченным распространением опухоли (≤25% объема печени) в момент первой химиоэмболизации показали наибольший отклик на лечение (90%); пациенты с большей распространенностью опухоли (≤75% объема печени) продемонстрировали менее выраженный ответ на лечение. Медиана общей вы-

живаемости составила 6,5 месяцев (диапазон: от 4 до 9 месяцев). Восемь пациентов были живы на момент анализа. Два пациента с 60% и 75% распространением опухоли после химиоэмболизации умерли через 6 и 4 месяцев, соответственно, из-за опухолевой прогрессии.

Valpione S. и другие ретроспективно оценили пользу трансартериальной химиоэмболизации с заряженными микрогранулами CPT-11 у 58 из 141 пациента с увеальной меланомой с метастазами в печень [25]. Они представили ретроспективный анализ базы данных в период с сентября 1990 года по апрель 2014 года. Статистический анализ был выполнен на основании модели регрессионных рисков Кокса. Использование трансартериальной химиоэмболизации давало преимущество в общей выживаемости (медиана 16,5 против 12,2 месяцев, соответственно). Также пациенты были стратифицированы в соответствии с процентом поражения печени, и были получены достоверные доказательства того, что пациенты с более объемным поражением печени получили наибольшую эффективность от лечения (метастазы в печени = 20–50%: отношение рисков = 0,50, P=0,048 и метастазы в печень ≥50%: отношение рисков = 0,17, P=0,009). Токсичность метода и показатели функции печени были в пределах нормы. По мнению исследователей, химиоэмболизация, по-видимому, является приемлемым режимом, который улучшает выживаемость пациентов с увеальной меланомой с метастазами в печень. Подтверждение клинической эффективности TACE рекомендуется в исследовании III фазы, возможно, с включением таргетной терапии, такой как ингибитор МЕК.

Продолжается внедрение и уточнение роли и места трансартериальной химиоэмболизации печени и в России. В крупных научных центрах идет формирование регистра данной редкой группы пациентов с метастазами увеальной меланомы [26, 27].

Как видно, проблема лечения неоперабельных больных метастатической увеальной меланомой печени не теряет своей актуальности. Был разработан ряд методов лечения, основанных на введении частиц в печеночную артерию для лечения метастатической увеальной меланомы, основываясь на принципе преимущественно артериального кровоснабжения метастатических опухолей печени. За исключением изолированной перфузии печени большинство из методик хорошо переносились с низким уровнем осложнением и смертности. Определение адекватного режима терапии для данных пациентов при неоперабельном процессе достаточно затруднительно, учитывая неоднородность характера изученных исследований. Ретроспективный анализ опыта использования изолированной перфузии печени/ чрескожной изолированной перфузии печени, химиоинфузии, трансартериальной химиоэмболизации, лучевой терапии и трансартериальной иммуноэмболизации показывает улучшение общей выживаемости у данной группы пациентов. Решение о выборе метода лечения зависит от прогностических факторов пациента, а также от опыта и технологий, доступных в конкретном лечебном учреждении, и в том числе от выбора пациентов с благоприятной биологией опухоли. Биологические маркеры первичной опухоли, такие как моносомия 3 и отсутствие экспрессии гена-супрессора опухоли BAP1 были связаны с повышенной склонностью к метастазированию и более низкой выживаемостью.

Резюме

Лечение метастазов увеальной меланомы в печени остается важным и требующим обсуждения вопросом для клинических специалистов. Преимущественно ретроспективные исследования показали, что и хирургическое вмешательство, и локорегиональные методы, такие как трансартериальная химиоэмболизация печени, химиоинфузия, изолированная перфузия печени, иммуноэмболизация, могут увеличить общую выживаемость. Учитывая, что пока не выработаны альтернативные эффективные достаточно хорошо переносимые методики для данной группы пациентов, для контроля болезни возможно использование вышеуказанных регионарных опций. Рентгенохирургический, или интервенционный радиологический метод химиоэмболизации (ТАХЭ), может создавать оптимальные возможности для эффективной доставки лекарственных средств и эмболизирующих частиц по артериям в пораженный орган, в данном случае, в печень.

Данные об эффективности метода ТАХЭ в лечении изолированного неоперабельного поражения печени при увеальной меланоме, полученные в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в ходе представленного исследования, свидетельствуют об увеличении показателя общей выживаемости по сравнению с группой исторического контроля, а также о его безопасности.

Представленные результаты дают основания для разработки новых стандартов лечения метастатической меланомы, сочетающие в себе возможности системного воздействия и локальной трансартериальной химиоэмболизации.

Список литературы

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

2. *Бровкина А.Ф., Астахов Ю.С.* Руководство по клинической офтальмологии // М.: Медицинское информационное агентство. – 2014. – 960 с.

3. *Бровкина А.Ф., Панова И.Е., Саакян С.В.* Офтальмоонкология: новое за последние два десятилетия // Вестник офтальмологии. – 2014. – Т. 130, № 6. – С. 13–19.

4. *Панова И.Е., Власова О.С., Гюнтнер Е.И., Самкович Е.В., Шаманова А.Ю.* Клинико-инструментальные критерии риска метастазирования меланомы хориоидеи // Российский офтальмологический журнал. – 2019. – Т. 12, № 3. – С. 30–36.

5. *Sato T.* Locoregional management of hepatic metastasis from primary uveal melanoma // Semin Oncol. – 2010. – Vol. 37, No. 2. – P. 127–138.

6. *Spagnolo F., Caltabiano G., Queirolo P.* Uveal melanoma // CancerTreatRev. – 2012. – Vol. 38, No. 5. – P. 549–553.

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

8. *Khan S.A., Callahan M., Postow M.A., Chapman P.B., Schwartz G.K., Dickson M.A.* Ipilimumab in the treatment of uveal melanoma: the memorial sloan-kettering cancer center experience // J Clin Oncol Conf. – 2012. – Vol. 30 (suppl.).

9. *Luke J.J., Callahan M.D., Postow M.A., Romano E., Ramaiya N., Bluth M., Giobbie-Hurder A., Lawrence D.P., Ibrahim N., Ott P.A., Flaherty K.T., Sullivan R.J., Harding J.J., D'Angelo S., Dickson M., Schwartz G.K., Chapman P.B., Wolchok J.D., Hodi F.S., Carvajal R.D.* Clinical activity of ipilimumab for metastatic uveal melanoma: a retrospective review of the dana-farber cancer institute, Massachusetts general hospital, memorial sloan-kettering cancer center and university hospital of lausanne experience // Cancer Vol. – 2013. – Vol. 119. – P. 3687–3695.

10. *Gomez D., Wetherill C., Cheong J., Jones L., Marshall E., Damato B., Coupland S.E., Ghaneb P., Poston G.J., Malik H.Z., Fenwick S.W.* The Liverpool uveal melanoma liver metastases pathway: outcome following liver resection // J Surg Oncol. – 2014. – Vol. 109. – P. 542–547.

11. *Akyuz M., Yazici P., Dural C., Yigitbas H., Okoh A., Bucak E., McNamara M., Singh A., Berber E.* Laparoscopic management of liver metastases from uveal melanoma // Surg Endosc. – 2016. – Vol. 30. – P. 2567–2571.

12. *Mariani P., Piperno-Neumann S., Servois V., Berry M.G., Dorval T., Plancher C., Couturier J., Levy-Gabriel C., Lumbroso-Le Rouic L., Desjardins L., Salmon R.J.* Surgical management of liver metastases from uveal melanoma: 16 years' experience at the Institut Curie // Eur J Surg Oncol. – 2009. – Vol. 35. – P. 1192–1197.

13. *Mariani P., Almubarak M.M., Kollen M., Wagner M., Plancher C., Audollent R., Piperno-Neumann S., Cassoux N., Servois V.* Radiofrequency ablation and surgical resection of liver metastases from uveal melanoma // Eur J Surg Oncol. – 2016. – Vol. 42. – P. 706–712.

14. *Heusner T.A., Antoch G., Wittkowski-Sterczewski A., Ladd S.C., Forsting M., Verhagen R., Scheulen M.* Transarterial hepatic chemoperfusion of uveal melanoma metastases: survival and response to treatment // Röfo: Fortschritte dem Geb Rontgenstrahlen Nukl. – 2011. – Vol. 183. – P. 1151–1160.

15. *Leyvraz S., Piperno-Neumann S., Suciu S., Baurain J.F., Zdzienicki M., Testori A., Marshall E., Scheulen M., Jouary T., Negrier S., Vermorken J.B., Kaempgen E., Durando X., Schadendorf D., Karra Gurunath R., Keilholz U.* Hepatic intra-arterial versus intravenous fotemustine in patients with liver metastases from uveal melanoma (EORTC 18021): a multicentric randomized trial // Ann Oncol. – 2014. – Vol. 25. – P. 742–746.

16. *Ben-Shabat I., Belgrano V., Hansson C., Olofsson Bagge R.* The effect of perfusate buffering on toxicity and response in isolated hepatic perfusion for uveal melanoma liver metastases // Int J Hyperth. – 2017. – Vol. 33, No. 4. – P. 483–488.

17. *Karydis I.G.A., Gangi A., Wheater M.J., Choi J., Wilson I., Thomas K., Pearce N., Takhar A., Gupta S., Hardman D., Sileno S., Stedman B., Zager J.S., Ottensmeier C.* Percutaneous hepatic perfusion with melphalan in uveal melanoma: a safe and effective treatment modality in an orphan disease // J Surg Oncol. – 2018. – Vol. 117. – P. 1170–1178.

18. *Carrasco C.H., Wallace S., Charnsangavej C., Papadopoulos N.E.J., Patt Y.Z., Mavligit G.M.* Treatment of hepatic metastases in ocular melanoma. Embolization of the hepatic artery with polyvinyl sponge and cisplatin // JAMA. – 1986. – Vol. 255, No. 22. – P. 3152–3154.

19. *Mavligit G.M., Charnsangavej C., Carrasco C.H., Patt Y.Z., Benjamin R.S., Wallace S.* Regression of ocular melanoma metastatic to the liver after hepatic arterial chemoembolization with cisplatin and polyvinyl sponge // JAMA. – 1988. – Vol. 260, No. 7. – P. 974–976.

20. *Bedikian A.Y., Legha S.S., Mavligit G., Carrasco C.H., Khorana S., Plager C., Papadopoulos N., Benjamin R.S.* Treatment of uveal melanoma metastatic to the liver: a review of the M. D. Anderson Cancer Center experience and prognostic factors // Cancer. – 1995. – Vol. 76, No. 9. – P. 1665–1670.

21. *Patel K., Sullivan K., Berd D., Mastrangelo M.J., Shields C.L., Shields J.A., Sato T.* Chemoembolization of the hepatic artery with BCNU for metastatic uveal melanoma: results of a phase II study // Melanoma Res. – 2005. – Vol. 15, No. 4. – P. 297–304.

22. *Vogl T., Eichler K., Zangos S., Herzog C., Hammerstingl R., Balzer J., Gholami A.* Preliminary experience with transarterial chemoembolization (TACE) in liver metastases of uveal malignant melanoma: local tumor control and survival // J Cancer Res Clin Oncol. – 2007. – Vol. 133, No. 3. – P. 177–184.

23. *Sharma K.V., Gould J.E., Harbour J.W., Linette G.P., Pilgram T.K., Dayani P.N., Brown D.B.* Hepatic arterial chemoembolization for management of metastatic melanoma // AJR Am J Roentgenol. – 2008. – Vol. 190, No. 1. – P. 99–104.

24. *Fiorentini G., Aliberti C., Del Conte A., Tilli M., Rossi S., Ballardini P., Turrisi G., Benea G.* 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. – Vol. 23, No. 1. – P. 131–137.

25. *Valpione S., Aliberti C., Parrozzani R., Bazzi M., Pigozzo J., Midena E., Pilati P., Campana L.G., Chiarion-Sileni V.* 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. – Vol. 25. – P. 164–168.

26. *Долгушин Б.И., Косырев В.Ю., Мартынков Д.В., Демидов Л.В., Шишкина Н.А., Утяшев И.А., Назарова В.В.* Трансартериальная химиоэмболизация при метастазах увеальной меланомы в печени // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2016. – Т. 97, № 4. – С. 215–223.

27. *Рощин Е.М., Мартынков Д.В., Трофимов И.А.* Клиническое наблюдение: 5-летнее наблюдение за больной с метастазом меланомы кожи в печени после трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ) печени // Диагностическая и интервенционная радиология. – 2014. – Т. 8, № 3. – С. 94–100.

References

1. *Singh A.D., Turell M.E., Topham A.K.* Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. Ophthalmology. 2011; 118: 1881-1885. Epub 2011/06/28. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.01.040.

2. *Brovkina A.F., Astahov Ju.S.* Guide to Clinical Ophthalmology. Moscow, Medical Information Agency. 2014: 960 p. (In Russ)

3. *Brovkina A.F., Panova I.E., Saakjan S.V.* Ophthalmo-oncology: new in the last two decades. Bulletin of Ophthalmology. 2014; 130(6): 13-19. (In Russ)

4. *Panova I.E., Vlasova O.S., Gjuntner E.I., Samkovich E.V., Shamanova A.Ju.* Clinical and instrumental criteria for the risk of metastasis of choroidal melanoma. Russian Ophthalmological Journal. 2019; 12(3): 30-36. (In Russ)

5. *Sato T.* Locoregional management of hepatic metastasis from primary uveal melanoma. Semin Oncol. 2010; 37(2): 127-138.

6. *Spagnolo F., Caltabiano G., Queirolo P.* Uveal melanoma. Cancer Treat Rev. 2012; 38(5): 549-553. doi: 10.1016/j.ctrv.2012.01.002.

7. *Mazurenko N.N., Cyganova I.V., Nazarova V.V., Utjashev I.A., Orlova K.V., Ponkratova D.A., Martynkov D.V., Demidov L.V.* Molecular genetic heterogeneity of eye melanoma. Advances in molecular oncology. 2018; 5(3): 51-58. (In Russ)

8. *Khan S.A., Callahan M., Postow M.A., Chapman P.B., Schwartz G.K., Dickson M.A.* Ipilimumab in the treatment of uveal melanoma: the memorial sloan-kettering cancer center experience. J Clin Oncol Conf. 2012; 30 (suppl.). doi: 10.1002/cncr.28282.

9. *Luke J.J., Callahan M.D., Postow M.A., Romano E., Ramaiya N., Bluth M., Giobbie-Hurder A., Lawrence D.P., Ibrahim N., Ott P.A., Flaherty K.T., Sullivan R.J., Harding J.J., D'Angelo S., Dickson M., Schwartz G.K., Chapman P.B., Wolchok J.D., Hodi F.S., Carvajal R.D.* Clinical activity of ipilimumab for metastatic uveal melanoma: a retrospective review of the dana-farber cancer institute, Massachusetts general hospital, memorial sloan-kettering cancer center and university hospital of lausanne experience. Cancer. 2013; 119: 3687-3695.

10. *Gomez D., Wetherill C., Cheong J., Jones L., Marshall E., Damato B., Coupland S.E., Ghaneh P., Poston G.J., Malik H.Z., Fenwick S.W.* The Liverpool uveal melanoma liver metastases pathway: outcome following liver resection. J Surg Oncol. 2014; 109: 542-547. doi: 10.1002/jso.23535.

11. *Akyuz M., Yazici P., Dural C., Yigitbas H., Okoh A., Bucak E., McNamara M., Singh A., Berber E.* Laparoscopic management of liver metastases from uveal melanoma. Surg Endosc. 2016; 30: 2567-2571.

12. *Mariani P., Piperno-Neumann S., Servois V., Berry M.G., Dorval T., Plancher C., Couturier J., Levy-Gabriel C., Lumbroso-Le Rouic L., Desjardins L., Salmon R.J.* Surgical management of liver metastases from uveal melanoma: 16 years' experience at the Institut Curie. Eur J Surg Oncol. 2009; 35: 1192-1197. doi: 10.1016/j.ejso.2009.02.016.

13. *Mariani P., Almubarak M.M., Kollen M., Wagner M., Plancher C., Audollent R., Piperno-Neumann S., Cassoux N., Servois V.* Radiofrequency ablation and surgical resection of liver metastases from uveal melanoma. Eur J Surg Oncol. 2016; 42: 706-712.

14. *Heusner T.A., Antoch G., Wittkowski-Sterczewski A., Ladd S.C., Forsting M., Verhagen R., Scheulen M.* Transarterial hepatic chemoperfusion of uveal melanoma metastases: survival and response to treatment. Röfo: Fortschritte dem Geb Rontgenstrahlen Nukl. 2011; 183: 1151-1160. doi: 10.1055/s-0031-1281743.

15. *Leyvraz S., Piperno-Neumann S., Suciu S., Baurain J.F., Zdzienicki M., Testori A., Marshall E., Scheulen M., Jouary T., Negrier S., Vermorken J.B., Kaempgen E., Durando X., Schadendorf D., Karra Gurunath R., Keilholz U.* Hepatic intra-arterial versus intravenous fotemustine in patients with liver metastases from uveal melanoma (EORTC 18021): a multicentric randomized trial. Ann Oncol. 2014; 25: 742-746.

16. *Ben-Shabat I., Belgrano V., Hansson C., Olofsson Bagge R.* The effect of perfusate buffering on toxicity and response in isolated hepatic perfusion for uveal melanoma liver metastases. Int J Hyperth. 2017; 33(4): 483-488.

17. *Karydis I.G.A., Gangi A., Wheater M.J., Choi J., Wilson I., Thomas K., Pearce N., Takhar A., Gupta S., Hardman D., Sileno S., Stedman B., Zager J.S., Ottensmeier C.* 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. doi: 10.1002/jso.24956.

18. *Carrasco C.H., Wallace S., Charnsangavej C., Papadopoulos N.E.J., Patt Y.Z., Mavligit G.M.* Treatment of hepatic metastases in ocular melanoma. Embolization of the hepatic artery with polyvinyl sponge and cisplatin. JAMA. 1986; 255(22): 3152-3154.

19. *Mavligit G.M., Charnsangavej C., Carrasco C.H., Patt Y.Z., Benjamin R.S., Wallace S.* Regression of ocular melanoma metastatic to the liver after hepatic arterial chemoembolization with cisplatin and polyvinyl sponge. JAMA. 1988; 260(7): 974-976.

20. *Bedikian A.Y., Legha S.S., Mavligit G., Carrasco C.H., Khorana S., Plager C., Papadopoulos N., Benjamin R.S.* 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): 1665-1670.

21. *Patel K., Sullivan K., Berd D., Mastrangelo M.J., Shields C.L., Shields J.A., Sato T.* Chemoembolization of the hepatic artery with BCNU for metastatic uveal melanoma: results of a phase II study. Melanoma Res. 2005; 15(4): 297-304. doi: 10.1097/00008390-200508000-00011.

22. *Vogl T., Eichler K., Zangos S., Herzog C., Hammerstingl R., Balzer J., Gholami A.* Preliminary experience with transarterial chemoembolization (TACE) in liver metastases of uveal malignant melanoma: local tumor control and survival. J Cancer Res ClinOncol. 2007; 133(3): 177-184.

23. *Sharma K.V., Gould J.E., Harbour J.W., Linette G.P., Pilgram T.K., Dayani P.N., Brown D.B.* Hepatic arterial chemoembolization for management of metastatic melanoma. AJR Am J Roentgenol. 2008; 190(1): 99-104. doi: 10.2214/AJR.07.2675.

24. *Fiorentini G., Aliberti C., Del Conte A., Tilli M., Rossi S., Ballardini P., Turrisi G., Benea G.* 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): 131-137.

25. *Valpione S., Aliberti C., Parrozzani R., Bazzi M., Pigozzo J., Midena E., Pilati P., Campana L.G., Chiarion-Sileni V.* 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: 164-168. doi: 10.1097/CMR.0000000000000129.

26. *Dolgushin B.I., Kosyrev V.Ju., Martynkov D.V., Demidov L.V., Shishkina N.A., Utjashev I.A., Nazarova V.V.* Transarterial chemoembolization with metastases of uveal melanoma in the liver. Bulletin of roentgenology and radiology. 2016; 97(4): 215-223. (In Russ)

27. *Roshhin E.M., Martynkov D.V., Trofimov I.A.* Clinical observation: 5-year follow-up of a patient with metastasis of skin melanoma in the liver after transarterial chemoembolization (TACE) of the liver. Diagnostic and interventional radiology. 2014; 8(3): 94-100. (In Russ)