



Точка зрения

# Диагностика метастатической увеальной меланомы. Что изменилось за 10 лет?

Гришина Е.Е.<sup>1</sup> • Степанова Е.А.<sup>1</sup> • Богатырев А.М.<sup>1</sup>

**Гришина Елена Евгеньевна** – д-р мед. наук, профессор, гл. науч. сотр. онкологического отдела<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2668-9136>  
✉ 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2–11, Российская Федерация.  
Тел.: +7 (905) 703 18 63.  
E-mail: [eyelena@mail.ru](mailto:eyelena@mail.ru)

**Степанова Елена Александровна** – канд. мед. наук, вед. науч. сотр. диагностического отдела<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9037-0034>

**Богатырев Александр Михайлович** – врач-ординатор офтальмологического отделения<sup>1</sup>; ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6877-0023>

Увеальная меланома – самая распространенная злокачественная внутриглазная опухоль. Несмотря на значительные успехи в лечении первичной опухоли, меланома сосудистой оболочки глаза относится к наиболее злокачественным опухолям из-за склонности к гематогенному метастазированию. Метастазы увеальной меланомы преимущественно развиваются в печени. Продолжительность жизни больных с метастазами в паренхиме печени составляет 4–15 месяцев. Адьювантной системной терапии для предотвращения развития метастазов увеальной меланомы не существует. В настоящей публикации авторы задались целью проанализировать достижения в диагностике метастатической увеальной меланомы за последние 10 лет, показать преимущества и недостатки основных методов диагностики. В последние годы достигнуто понимание отличий кожной и увеальной меланомы, в основе которых лежат разные молекулярно-генетические изменения и разные сигнальные пути развития этих опухолей. Успехи таргетной терапии кожной меланомы не распространяются на увеальную меланому. Кожная и увеальная меланома по-разному отвечают на иммунотерапию ингибиторами конечных точек. Недостаточная эффективность системной химиотерапии, иммунной и таргетной терапии вызвала необходимость развития методов локальной химиоэмболизации и радиоэмболизации метастазов увеальной меланомы. В этой связи остро стоит вопрос раннего выявления одиночных печеночных метастазов увеальной меланомы. На данный момент нет разработанных алгоритмов обследования при ведении пациентов с увеальной меланомой и подозрении на метастазирование. Если в качестве доступного метода лучевой диагностики рассматривать ультразвуковое исследование, его следует дополнять либо внутривенным контрастированием, либо

уточняющей рентгеновской компьютерной томографией. Применение позитронно-эмиссионной томографии/компьютерной томографии не показало максимальную диагностическую информативность в выявлении метастазов в печени, а учитывая высокую стоимость и малодоступность, а также большую лучевую нагрузку на пациента, она не может претендовать на роль метода, пригодного к использованию каждые 6 месяцев. Наиболее эффективным диагностическим методом считается магнитно-резонансная томография печени с гепатотропным контрастным препаратом благодаря способности обнаруживать метастазы размерами менее 1 см. Однако данное исследование не получило широкого распространения в клинике из-за высокой стоимости, наличия противопоказаний и большого процента ложноположительных результатов. Современный арсенал лучевых методик, потенциально применимых в визуализации очаговых поражений печени, довольно внушительный и постоянно обновляется, однако проблема диагностики метастатической увеальной меланомы остается открытой.

**Ключевые слова:** увеальная меланома, метастазы в печень, диагностика, ультразвуковое исследование, компьютерная томография, гибридные методы диагностики, позитронно-эмиссионная томография/компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, гепатотропные контрасты

**Для цитирования:** Гришина ЕЕ, Степанова ЕА, Богатырев АМ. Диагностика метастатической увеальной меланомы. Что изменилось за 10 лет? Альманах клинической медицины. 2019;47(8):712–20. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-050.

Поступила 25.09.2019; принята к публикации 01.10.2019; опубликована онлайн 08.10.2019

<sup>1</sup> ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского»; 129110, г. Москва, ул. Щепкина, 61/2, Российская Федерация



Увеальная меланома (УМ) – наиболее распространенная злокачественная внутриглазная опухоль, по частоте встречаемости занимает второе место после кожной меланомы. По данным разных авторов, она составляет от 5 до 8% от меланом всех локализаций и 85% от всех внутриглазных новообразований [1–4]. В северных странах Европы и Америки опухоль встречается с частотой 0,6–0,9 случая на 100 тыс. взрослого населения [5–7]. По нашим данным, заболеваемость в Москве и Московской области составляет 0,9 на 100 тыс. взрослого населения [8].

Несмотря на значительные успехи в лечении, меланома сосудистой оболочки глаза относится к наиболее злокачественным опухолям из-за склонности к гематогенному метастазированию. Интересно, что пятилетняя выживаемость больных УМ за последние 30 лет не изменилась [9]. Адъювантной системной терапии для предотвращения развития метастазов УМ не существует [10].

В 96% случаев метастазы УМ развиваются в печени [11–14]. Второе место по частоте метастазирования занимают легкие и органы средостения. Очень редко встречается одиночное метастатическое поражение головного мозга, костей, кожи или мягких тканей. У половины пациентов с метастатической УМ наблюдается изолированное поражение печени [15, 16].

Согласно современным исследованиям, выделяют три стадии метастазов УМ в печени. Стадия I – микроагрегаты опухолевых клеток менее 50 мкм, расположенные в синусоидальных пространствах печени. Это «спящие» аваскулярные опухоли с низкой митотической активностью. Отдельные клетки метастаза УМ обладают фенотипом раковых стволовых клеток CD133<sup>+</sup>. Этот фенотип теряется по мере прогрессирования опухолей. Микрометастазы I стадии по мере роста разрушают соседние гепатоциты и образуют метастазы II стадии диаметром от 51 до 500 мкм, а затем метастазы III стадии диаметром > 500 мкм [17]. Кроме того, выделяют две формы роста метастазов УМ в печени: инфильтративную и нодулярную. Преобладает инфильтративная форма роста. Клетки метастаза инфильтративной формы находятся в синусоидальных пространствах печеночных долек. Метастазы нодулярной формы располагаются вокруг портальных венул. В синусоидальных пространствах отмечена экспрессия CD56<sup>+</sup>, NK и CD3<sup>+</sup> лимфоцитов. При нодулярной форме роста клетки УМ экспрессируют MMP9 и VEGF. Установлено, что микрометастазы

инфильтративной формы размером 0–50 мкм получают питание из крови в синусоидальном пространстве, а более крупные метастазы образуют «псевдосинусоидальные» пространства из звездчатых клеток. Это, по-видимому, устраняет необходимость ангиогенеза в паттерне инфильтративного роста. Экспрессия MMP9 и VEGF в меланоме с нодулярной формой роста метастазов II и III стадий вызывает деградацию MED9 PEDF и способствует увеличению соотношения “VEGF – PEDF”, что приводит к ангиогенезу опухоли [18].

Распознавание различных моделей роста в печени метастатической УМ имеет важное клиническое значение. Различные формы роста в печени метастазов УМ могут быть выявлены лучевыми методами диагностики, при этом узелковый паттерн более подвержен химиоэмболизации и радиоэмболизации, поскольку он более васкуляризирован по сравнению с инфильтративной формой [19, 20].

Средняя продолжительность жизни больных УМ с метастазами в печень составляет 4–15 месяцев [21].

Во всем мире существует большой интерес к разработке новых методов диагностики и лечения пациентов с метастатической УМ, в базе PubMed находятся более 1000 зарубежных источников, которые посвящены этой проблеме. В России лишь в единичных работах уделяется внимание теме метастатической УМ [22, 23].

В 2008 г. мы проанализировали состояние проблемы ранней диагностики метастатической УМ [24]. Что же изменилось за прошедшие 10 лет?

Современная медицина достигла больших успехов в диагностике, лечении и определении прогноза кожной меланомы. Появилось понимание различий кожной и увеальной меланомы. Несмотря на общность происхождения, эти опухоли различаются молекулярно-генетическими изменениями, поведением, ответом на таргетную терапию [25]. Кожная и увеальная меланома различаются особенностями развития метастазов: для кожной меланомы характерен лимфогенный путь метастазирования, а при гематогенном распространении опухоли преобладает поражение легких, головного мозга, мягких тканей различной локализации. В отличие от кожной меланомы УМ не метастазирует лимфогенным путем, а гематогенные метастазы в основном развиваются в печени. Тропизм клеток печени к УМ до конца не ясен.

Изучение генетических мутаций, лежащих в основе развития кожной меланомы, привело



к созданию новых препаратов таргетной терапии [26–28]. Однако в основе развития УМ лежат другие сигнальные пути, и использование препаратов таргетной и иммунной терапии кожной меланомы не дало обнадеживающих результатов лечения УМ [29–35]. Недостаточная эффективность системной химиотерапии, иммунной и таргетной терапии вызвала необходимость развития методов локальной химиоэмболизации и радиоэмболизации метастазов УМ [36–40].

Накоплен определенный опыт хирургического лечения печеночных метастазов УМ, в том числе в комбинации с иммунотерапией [41–44]. Радикальное удаление одиночных (не более 4) метастазов, возникших позднее 24 месяцев с момента лечения первичной опухоли, увеличивает продолжительность жизни больных до 27 месяцев [45].

Локальные методы лечения метастатической УМ возможны только при ранней диагностике одиночных метастазов в печень. Большинство авторов придерживаются точки зрения о низкой эффективности ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости, метода, считающегося скрининговым для большинства патологических изменений печеночной паренхимы. В последнее время некоторые клиники полностью отказались от ультразвукового метода и перешли на магнитно-резонансную томографию (МРТ) печени. Однако имеются единичные работы, доказывающие целесообразность использования УЗИ в качестве скринингового исследования органов брюшной полости у больных УМ. Так, в одном из многопрофильных медицинских центров было проведено исследование, в котором наблюдались 263 пациента после лечения УМ с 2003 по 2012 г. При выявлении патологии при УЗИ и подозрении на наличие метастазов в паренхиму печени дополнительно проводили компьютерную томографию (КТ) или МРТ. Авторы пришли к выводу, что пошаговый протокол наблюдения на основе серийного УЗИ с последующим подтверждающим сканированием (КТ или МРТ печени) дает высокую вероятность обнаружения бессимптомных метастазов у пациентов с УМ [46]. Появились данные об использовании УЗИ печени с контрастированием, которое позволяет более точно определить область предстоящей биопсии и отличить метастазы с высокой метаболической активностью от других очаговых образований печени [47]. Данная методика получила распространение как метод выявления метастазов в паренхиму печени рака молочной железы [48]. КТ органов брюшной полости является

уточняющим методом исследования при подозрении на метастаз УМ, основанным на данных скринингового УЗИ или показателях печеночных проб [49, 50]. На КТ преимущественно выявляются множественные печеночные метастазы, которые выглядят как гетерогенные накапливающие контраст очаги более 10 мм. К недостаткам метода также можно отнести его низкую специфичность, особенно для солитарных образований печени, и необходимость внутривенного контрастного усиления, что увеличивает лучевую нагрузку. Больше, чем стандартная КТ-методика, чувствительностью для выявления метастазов обладает низкодозовая (80 кВ) двухэнергетическая КТ [51].

Более информативный метод диагностики метастазов – позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) всего тела. Метод позволяет определить не только топографию патологического очага, но и его метаболическую активность [23, 52–54]. Достоинством гибридного метода ПЭТ/КТ можно назвать возможность выявления синхронных первично-множественных злокачественных опухолей [55, 56]. Тем не менее ПЭТ (ПЭТ/КТ) нельзя использовать в качестве скринингового метода из-за большой лучевой нагрузки на пациента. Среди недостатков метода назовем высокую стоимость, относительно низкую доступность и недостаточную чувствительность. Несмотря на то что 100% кожных меланом накапливают <sup>18</sup>F-фтордезоксиглюкозу, при УМ данный показатель составляет лишь 41%, что ставит под сомнение его диагностическую ценность [57]. Стоит отметить, что ПЭТ-визуализация обнаруживает метастазы размером более 1,2 см, метастазы меньшего размера определяются лишь в 11% случаев [58].

Одной из лучших лучевых методик для динамического наблюдения за пациентами с УМ и визуализации метастазов в паренхиму печени считается МРТ [59, 60]. Минусы данного метода – высокая стоимость, ограничения по конституции пациента. МРТ противопоказана пациентам с наличием кардиостимуляторов, крупных металлических имплантатов (прежде всего давно установленных) и клаустрофобией. Подобно другим лучевым методам диагностики МРТ имеет недостаток в виде ложноположительных результатов, особенно при дифференциальной диагностике между кистами, доброкачественными опухолями и злокачественным поражением. Тем не менее МРТ обладает рядом преимуществ перед другими методами визуализации, так как обеспечивает изображение с высоким тканевым разрешением в отсутствие ионизирующего излучения, что



Эффективность методов лучевой диагностики метастазов увеальной меланомы в печень

Метод исследования	Преимущества	Недостатки	Примечание
УЗИ	Скрининговый метод Нет лучевой нагрузки Относительно низкая стоимость исследования	Низкая чувствительность Низкая специфичность	
Контрастное УЗИ	Скрининговый метод Нет лучевой нагрузки Относительно низкая стоимость исследования Более высокая чувствительность по сравнению с УЗИ без контрастирования	Низкая специфичность Высокая цена контраста	Нет опыта применения при метастазах увеальной меланомы
КТ с контрастированием	Более чувствительный метод по сравнению с УЗИ	Высокая лучевая нагрузка (не может использоваться в качестве скринингового метода) Низкая специфичность	
ПЭТ/КТ	Высокая информативность (чувствительность и специфичность)	Высокая лучевая нагрузка Высокая стоимость исследования	Возможность выявления первично-множественных злокачественных новообразований
МРТ с контрастированием	Высокое тканевое разрешение Выявление метастазов в бессимптомной фазе МРТ с протеиновым контрастом позволяет выявить метастазы на ранней стадии	Низкая специфичность Высокая стоимость исследования Множественные ограничения: конституция пациента, наличие кардиостимулятора и крупных металлических имплантатов	

КТ – компьютерная томография, МРТ – магнитно-резонансная томография, ПЭТ – позитронно-эмиссионная томография, УЗИ – ультразвуковое исследование

делает этот метод более безопасным для пациентов, находящихся на диспансерном наблюдении. Наиболее эффективным признается исследование с гепатотропным контрастным препаратом. Имеются данные о высокой способности МРТ обнаруживать бессимптомные метастазы УМ. МРТ, выполняемая каждые 6 месяцев, выявила 92% метастатических поражений в бессимптомной фазе [61]. МРТ с протеиновым контрастом Pargalbumin (ProCA32) позволяет выявить метастазы на ранней стадии (размером менее 0,24 мм) [62].

Десять лет назад большие надежды в отношении ранней диагностики метастатической УМ возлагались на КТ и гибридный метод ПЭТ/КТ. Однако большая лучевая нагрузка и высокая стоимость исследований не позволили применять их в качестве скрининга для выявления одиночных печеночных метастазов.

Сравнительная характеристика современных методов лучевой диагностики метастазов УМ в печень дана в таблице. Как видно из ее данных,

ни один из методов лучевой диагностики в настоящее время не является достаточно информативным и при этом безопасным для динамического наблюдения за больными. Наиболее эффективным диагностическим методом, несмотря на имеющиеся недостатки, сегодня считается МРТ печени с гепатотропным контрастным препаратом.

В заключение отметим: в настоящее время отсутствуют алгоритмы обследования при ведении пациентов с УМ и подозрении на метастазирование. Диагностические методы за десять лет претерпели существенные изменения, появились контрасты для УЗИ, более широко стали использоваться гепатотропные контрастные препараты в МРТ и гибридные технологии, такие как ПЭТ/КТ. Но, несмотря на существующий большой и постоянно обновляющийся арсенал лучевых методик, потенциально применимых в визуализации очаговых поражений печени, проблема диагностики метастатической УМ остается открытой. ☺

## Дополнительная информация

### Финансирование

Поисково-аналитическая работа и подготовка публикации осуществлены без привлечения дополнительного финансирования со стороны третьих лиц.

### Конфликт интересов

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией данной статьи.

### Участие авторов

Все авторы внесли существенный вклад в проведение исследования и подготовку статьи, прочли и одобрили финальную версию перед публикацией.





## Литература

1. Бровкина АФ, ред. Офтальмоонкология. М.: Медицина; 2002. 424 с.
2. McLaughlin CC, Wu XC, Jemal A, Martin HJ, Roche LM, Chen VW. Incidence of noncutaneous melanomas in the U.S. *Cancer*. 2005;103(5):1000–7. doi: 10.1002/cncr.20866.
3. Singh AD, Topham A. Incidence of uveal melanoma in the United States: 1973–1997. *Ophthalmology*. 2003;110(5):956–61. doi: 10.1016/S0161-6420(03)00078-2.
4. Зиангирова ГГ, Лихванцева ВГ. Опухоли сосудистого тракта глаза. М.: Последнее слово; 2003. 455 с.
5. Park SJ, Oh CM, Kim BW, Woo SJ, Cho H, Park KH. Nationwide Incidence of Ocular Melanoma in South Korea by Using the National Cancer Registry Database (1999–2011). *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(8):4719–24. doi: 10.1167/iovs.15-16532.
6. Virgili G, Gatta G, Ciccolallo L, Capocaccia R, Biggeri A, Crocetti E, Lutz JM, Paci E; EURO-CARE Working Group. Incidence of uveal melanoma in Europe. *Ophthalmology*. 2007;114(12):2309–15. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.01.032.
7. Shields CL, Kels JG, Shields JA. Melanoma of the eye: revealing hidden secrets, one at a time. *Clin Dermatol*. 2015;33(2):183–96. doi: 10.1016/j.clindermatol.2014.10.010.
8. Гришина ЕЕ, Лернер МЮ, Гемджян ЭГ. Эпидемиология увеальной меланомы в г. Москве. *Альманах клинической медицины*. 2017;45(4):321–5. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-4-321-325.
9. Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology*. 2011;118(9):1881–5. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.01.040.
10. Triozzi PL, Singh AD. Adjuvant Therapy of Uveal Melanoma: Current Status. *Ocul Oncol Pathol*. 2014;1(1):54–62. doi: 10.1159/000367715.
11. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Assessment of metastatic disease status at death in 435 patients with large choroidal melanoma in the Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS): COMS report no. 15. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(5):670–6. doi: 10.1001/archophth.119.5.670.
12. Cerbone L, Van Ginderdeuren R, Van den Oord J, Fieuws S, Spileers W, Van Eenoo L, Wozniak A, Sternberg CN, Schöffski P. Clinical presentation, pathological features and natural course of metastatic uveal melanoma, an orphan and commonly fatal disease. *Oncology*. 2014;86(3):185–9. doi: 10.1159/000358729.
13. Саакян СВ, Пантелева ОГ, Ширина ТВ. Оценка выживаемости больных с увеальной меланомой после органосохранного лечения и энуклеации. *Российский офтальмологический журнал*. 2011;4(1):67–70.
14. Саакян СВ, Амирян АГ, Цыганков АЮ, Склярова НВ, Залетаев ДВ. Клинические, патоморфологические и молекулярно-генетические особенности увеальной меланомы с высоким риском метастазирования. *Российский офтальмологический журнал*. 2015;8(2):47–52.
15. Бровкина АФ, Вальский ВВ, Гусев ГА, Пантелева ОГ, Юровская НН. Риск метастазирования меланом хориоидеи после брахитерапии. *Вестник офтальмологии*. 2003;119(2):26–28.
16. Diener-West M, Reynolds SM, Agugliaro DJ, Caldwell R, Cumming K, Earle JD, Green DL, Hawkins BS, Hayman J, Jaiyesimi I, Kirkwood JM, Koh WJ, Robertson DM, Shaw JM, Thoma J; Collaborative Ocular Melanoma Study Group Report 23. Screening for metastasis from choroidal melanoma: the Collaborative Ocular Melanoma Study Group Report 23. *J Clin Oncol*. 2004;22(12):2438–44. doi: 10.1200/JCO.2004.08.194.
17. Grossniklaus HE. Progression of ocular melanoma metastasis to the liver: the 2012 Zimmerman lecture. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131(4):462–9. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.2547.
18. Grossniklaus HE, Zhang Q, You S, McCarthy C, Heegaard S, Coupland SE. Metastatic ocular melanoma to the liver exhibits infiltrative and nodular growth patterns. *Hum Pathol*. 2016;57:165–75. doi: 10.1016/j.humpath.2016.07.012.
19. Dayani PN, Gould JE, Brown DB, Sharma KV, Linette GP, Harbour JW. Hepatic metastasis from uveal melanoma: angiographic pattern predictive of survival after hepatic arterial chemoembolization. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(5):628–32. doi: 10.1001/archophthalmol.2009.45.
20. Halenda KM, Kudchadkar RR, Lawson DH, Kies DD, Zhelnin KE, Krasinskas AM, Grossniklaus HE. Reduction of Nodular Growth Pattern of Metastatic Uveal Melanoma after Radioembolization of Hepatic Metastases. *Ocul Oncol Pathol*. 2016;2(3):160–5. doi: 10.1159/000442950.
21. Postow MA, Kuk D, Bogatch K, Carvajal RD. Assessment of overall survival from time of metastasis in mucosal, uveal, and cutaneous melanoma. *J Clin Oncol*. 2014;32(15 Suppl):9074. doi: 10.1200/jco.2014.32.15\_suppl.9074.
22. Назарова ВВ, Орлова КВ, Утяшев ИА, Мазуренко НН, Демидов ЛВ. Современные тенденции в терапии увеальной меланомы: обзор проблемы. *Злокачественные опухоли*. 2014;4(11):54–61. doi: 10.18027/2224-5057-2014-4-54-61.
23. Авакян КВ, Саакян СВ, Амирян АГ, Асланиди ИП, Мухортова ОВ. Роль современных методов исследования в ранней диагностике метастазов у пациентов с увеальной меланомой. *REJR*. 2016;6(4):8–18. doi: 10.21569/2222-7415-2016-6-4-8-18.
24. Казмирова ЕГ, Гришина ЕЕ. Ранняя диагностика метастатической увеальной меланомы: современные возможности и перспективы развития (обзор литературы). *Современная онкология* 2008;(1):37–41.
25. Van der Kooij MK, Speetjens FM, van der Burg SH, Kapiteijn E. Uveal Versus Cutaneous Melanoma; Same Origin, Very Distinct Tumor Types. *Cancers (Basel)*. 2019;11(6). pii: E845. doi: 10.3390/cancers11060845.
26. Ny L, Nyakas M, Hernberg M, Koivunen J, Oddershede L, Yoon M-R, Wang X, Guyot P, Geisler J. BRAF mutation as a prognostic marker for survival in malignant melanoma: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2018;36(15 Suppl):e21566. doi: 10.1200/JCO.2018.36.15\_suppl.e21566.
27. Spathis A, Katoulis AC, Damaskou V, Liakou AI, Kottaridis C, Leventakou D, Sgouros D, Maman-topoulos A, Rigopoulos D, Karakitsos P, Panayiotides IG. BRAF Mutation Status in Primary, Recurrent, and Metastatic Malignant Melanoma and Its Relation to Histopathological Parameters. *Dermatol Pract Concept*. 2019;9(1):54–62. doi: 10.5826/dpc.0901a13.
28. Heppt MV, Siepmann T, Engel J, Schubert-Fritschle G, Eckel R, Mirlach L, Kirchner T, Jung A, Gesierich A, Ruzicka T, Flaig MJ, Berking C. Prognostic significance of BRAF and NRAS mutations in melanoma: a German study from routine care. *BMC Cancer*. 2017;17(1):536. doi: 10.1186/s12885-017-3529-5.
29. Van Raamsdonk CD, Bezrookove V, Green G, Bauer J, Gaugler L, O'Brien JM, Simpson EM, Barsh GS, Bastian BC. Frequent somatic mutations of GNAQ in uveal melanoma and blue naevi. *Nature*. 2009;457(7229):599–602. doi: 10.1038/nature07586.
30. Van Raamsdonk CD, Griewank KG, Crosby MB, Garrido MC, Vemula S, Wiesner T, Obenaus AC, Wackernagel W, Green G, Bouvier N, Sozen MM, Baimukanova G, Roy R, Heguy A, Dolgalev I, Khanin R, Busam K, Speicher MR, O'Brien J, Bastian BC. Mutations in GNA11 in uveal melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363(23):2191–9. doi: 10.1056/NEJMoa1000584.
31. Bauer J, Kilic E, Vaarwater J, Bastian BC, Garbe C, de Klein A. Oncogenic GNAQ mutations are not correlated with disease-free survival in uveal melanoma. *Br J Cancer*. 2009;101(5):813–5. doi: 10.1038/sj.bjc.6605226.
32. Koopmans AE, Vaarwater J, Paridaens D, Naus NC, Kilic E, de Klein A; Rotterdam Ocular Melanoma Study group. Patient survival in uveal melanoma is not affected by oncogenic mutations in GNAQ and GNA11. *Br J Cancer*. 2013;109(2):493–6. doi: 10.1038/bjc.2013.299.
33. Staby KM, Gravdal K, Mørk SJ, Heegaard S, Vintermyr OK, Krohn J. Prognostic impact of chromosomal aberrations and GNAQ, GNA11 and BAP1 mutations in uveal melanoma. *Acta Ophthalmol*. 2018;96(1):31–8. doi: 10.1111/aos.13452.
34. Harbour JW, Onken MD, Roberson ED, Duan S, Cao L, Worley LA, Council ML, Matattal KA, Helms C, Bowcock AM. Frequent mutation of BAP1 in metastasizing uveal melanomas. *Science*. 2010;330(6009):1410–3. doi: 10.1126/science.1194472.
35. Yavuziyigitoglu S, Mensink HW, Smit KN, Vaarwater J, Verdijk RM, Beverloo B, Brüggewirth HT, van Marion R, Dubbink HJ, Paridaens D, Naus NC, de Klein A, Kilic E; Rotterdam Ocular Melanoma Study Group (ROMS). Meta-



- static Disease in Polyploid Uveal Melanoma Patients Is Associated With BAP1 Mutations. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(4):2232–9. doi: 10.1167/iovs.15-18608.
36. Sato T, Eschelmann DJ, Gonsalves CF, Terai M, Chervoneva I, McCue PA, Shields JA, Shields CL, Yamamoto A, Berd D, Mastrangelo MJ, Sullivan KL. Immunoembolization of malignant liver tumors, including uveal melanoma, using granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *J Clin Oncol.* 2008;26(33):5436–42. doi: 10.1200/JCO.2008.16.0705.
37. Klingenstein A, Haug AR, Zech CJ, Schaller UC. Radioembolization as locoregional therapy of hepatic metastases in uveal melanoma patients. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2013;36(1): 158–65. doi: 10.1007/s00270-012-0373-5.
38. Abbott AM, Doecker MP, Kim Y, Perez MC, Gandle C, Thomas KL, Choi J, Shridhar R, Zager JS. Hepatic Progression-free and Overall Survival After Regional Therapy to the Liver for Metastatic Melanoma. *Am J Clin Oncol.* 2018;41(8): 747–53. doi: 10.1097/COC.0000000000000356.
39. Shibayama Y, Namikawa K, Sone M, Takahashi A, Tsutsumida A, Sugawara S, Arai Y, Aihara Y, Suzuki S, Nakayama J, Imafuku S, Yamazaki N. Efficacy and toxicity of transarterial chemoembolization therapy using cisplatin and gelatin sponge in patients with liver metastases from uveal melanoma in an Asian population. *Int J Clin Oncol.* 2017;22(3):577–84. doi: 10.1007/s10147-017-1095-0.
40. de Leede EM, Burgmans MC, Kapiteijn E, Luyten GP, Jager MJ, Tijl FG, Hartgrink HH, Grünhagen DJ, Rothbarth J, van de Velde CJ, Verhoef C, Vahrmeijer AL. Isolated (hypoxic) hepatic perfusion with high-dose chemotherapy in patients with unresectable liver metastases of uveal melanoma: results from two experienced centres. *Melanoma Res.* 2016;26(6):588–94. doi: 10.1097/CMR.0000000000000286.
41. Frenkel S, Nir I, Hendler K, Lotem M, Eid A, Jurim O, Pe'er J. Long-term survival of uveal melanoma patients after surgery for liver metastases. *Br J Ophthalmol.* 2009;93(8):1042–6. doi: 10.1136/bjo.2008.153684.
42. 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(6): 2567–71. doi: 10.1007/s00464-015-4527-9.
43. Gomez D, Wetherill C, Cheong J, Jones L, Marshall E, Damato B, Coupland SE, Ghaneh P, Poston GJ, Malik HZ, Fenwick SW. The Liverpool uveal melanoma liver metastases pathway: outcome following liver resection. *J Surg Oncol.* 2014;109(6):542–7. doi: 10.1002/jso.23535.
44. Ripley RT, Davis JL, Klapper JA, Mathur A, Kammula U, Royal RE, Yang JC, Sherry RM, Hughes MS, Libutti SK, White DE, Steinberg SM, Dudley ME, Rosenberg SA, Avital I. Liver resection for metastatic melanoma with postoperative tumor-infiltrating lymphocyte therapy. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(1):163–70. doi: 10.1245/s10434-009-0677-0.
45. Mariani P, Piperno-Neumann S, Servois V, Berry MG, Dorval T, Plancher C, Couturier J, Levy-Gabriel C, Lumbroso-Le Rouic L, Desjardins L, Salmon RJ. Surgical management of liver metastases from uveal melanoma: 16 years' experience at the Institut Curie. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35(11):1192–7. doi: 10.1016/j.ejso.2009.02.016.
46. Choudhary MM, Gupta A, Bena J, Emch T, Singh AD. Hepatic Ultrasonography for Surveillance in Patients With Uveal Melanoma. *JAMA Ophthalmol.* 2016;134(2):174–80. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2015.4810.
47. Eso Y, Takai A, Takeda H, Matsumoto T, Lee M, Inuzuka T, Takahashi K, Ueda Y, Marusawa H, Seno H. Sonazoid-enhanced ultrasonography guidance improves the quality of pathological diagnosis in the biopsy of focal hepatic lesions. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016;28(12):1462–7. doi: 10.1097/MEG.0000000000000745.
48. Mishima M, Toh U, Iwakuma N, Takenaka M, Furukawa M, Akagi Y. Evaluation of contrast Sonazoid-enhanced ultrasonography for the detection of hepatic metastases in breast cancer. *Breast Cancer.* 2016;23(2):231–41. doi: 10.1007/s12282-014-0560-0.
49. Patel M, Winston CB, Marr BP, Carvajal RD, Schwartz GK, Wolchok J, Busam K, Abramson DH. Characterization of computed tomography scan abnormalities in patients with biopsy-proven hepatic metastases from uveal melanoma. *Arch Ophthalmol.* 2011;129(12):1576–82. doi: 10.1001/archophthalmol.2011.263.
50. Feinstein EG, Marr BP, Winston CB, Abramson DH. Hepatic abnormalities identified on abdominal computed tomography at diagnosis of uveal melanoma. *Arch Ophthalmol.* 2010;128(3):319–23. doi: 10.1001/archophthalmol.2009.401.
51. Altenbernd J, Wetter A, Forsting M, Umutlu L. Dual-energy CT of liver metastases in patients with uveal melanoma. *Eur J Radiol Open.* 2016;3:254–8. doi: 10.1016/j.ejro.2016.10.003.
52. Авакян КВ, Мухортова ОВ, Амирян АГ, Асланиди ИП, Саакян СВ. ПЭТ/КТ в диагностике метастатической увеальной меланомы. Эффективная фармакотерапия. 2016;(39):60–3.
53. Rodríguez-Marco NA, Caicedo-Zamudio C, Solanas-Álava S, Gil-Arnaiz I, Córdoba-Iturrigagoitia A, Andonegui-Navarro J. Whole body PET/CT imaging for detection of metastatic choroidal melanoma. *An Sist Sanit Navar.* 2014;37(2):293–8. Spanish.
54. Eldredge-Hindy H, Ohri N, Anne PR, Eschelmann D, Gonsalves C, Intenzo C, Bar-Ad V, Dicker A, Doyle L, Li J, Sato T. Yttrium-90 Microsphere Brachytherapy for Liver Metastases From Uveal Melanoma: Clinical Outcomes and the Predictive Value of Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography. *Am J Clin Oncol.* 2016;39(2):189–95. doi: 10.1097/COC.0000000000000033.
55. Авакян КВ, Саакян СВ, Амирян АГ, Асланиди ИП, Мухортова ОВ. Полинеоплазии у больных увеальной меланомой по данным позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (два клинических случая). Альманах клинической медицины. 2017;45(4):348–51. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-4-348-351.
56. Cohen VML, Pavlidou E, DaCosta J, Arora AK, Szyszko T, Sagoo MS, Szlosarek P. Staging Uveal Melanoma with Whole-Body Positron-Emission Tomography/Computed Tomography and Abdominal Ultrasound: Low Incidence of Metastatic Disease, High Incidence of Second Primary Cancers. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2018;25(2):91–5. doi: 10.4103/meajo.MEAJO\_96\_18.
57. Strobel K, Bode B, Dummer R, Veit-Haibach P, Fischer DR, Imhof L, Goldinger S, Steinert HC, von Schulthess GK. Limited value of 18F-FDG PET/CT and S-100B tumour marker in the detection of liver metastases from uveal melanoma compared to liver metastases from cutaneous melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009;36(11):1774–82. doi: 10.1007/s00259-009-1175-0.
58. Orcurto V, Denys A, Voelter V, Schalenbourg A, Schnyder P, Zografos L, Leyvraz S, Delaloye AB, Prior JO. (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography and magnetic resonance imaging in patients with liver metastases from uveal melanoma: results from a pilot study. *Melanoma Res.* 2012;22(1):63–9. doi: 10.1097/CMR.0b013e32834d3dcb.
59. Marshall E, Romaniuk C, Ghaneh P, Wong H, McKay M, Chopra M, Coupland SE, Damato BE. MRI in the detection of hepatic metastases from high-risk uveal melanoma: a prospective study in 188 patients. *Br J Ophthalmol.* 2013;97(2):159–63. doi: 10.1136/bjophthalmol-2012-302323.
60. Piperno-Neumann S, Servois V, Mariani P, Plancher C, Lévy-Gabriel C, Lumbroso-Le Rouic L, Couturier J, Asselain B, Desjardins L, Cassoux N. Prospective study of surveillance testing for metastasis in 100 high-risk uveal melanoma patients. *J Fr Ophtalmol.* 2015;38(6): 526–34. doi: 10.1016/j.jfo.2015.04.005.
61. Bellerive C, Ouellet E, Kamaya A, Singh AD. Liver Imaging Techniques: Recognition of Uveal Melanoma Metastases. *Ocul Oncol Pathol.* 2018;4(4):254–60. doi: 10.1159/000485424.
62. Xue S, Yang H, Qiao J, Pu F, Jiang J, Hubbard K, Hekmatyar K, Langley J, Salarian M, Long RC, Bryant RG, Hu XP, Grossniklaus HE, Liu ZR, Yang JJ. Protein MRI contrast agent with unprecedented metal selectivity and sensitivity for liver cancer imaging. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112(21):6607–12. doi: 10.1073/pnas.1423021112.



## References

1. Brovkina AF, editor. Ophthalmooncology. Moscow: Meditsina; 2002. 424 p. Russian.
2. McLaughlin CC, Wu XC, Jemal A, Martin HJ, Roche LM, Chen VW. Incidence of noncutaneous melanomas in the U.S. *Cancer*. 2005;103(5):1000–7. doi: 10.1002/cncr.20866.
3. Singh AD, Topham A. Incidence of uveal melanoma in the United States: 1973–1997. *Ophthalmology*. 2003;110(5):956–61. doi: 10.1016/S0161-6420(03)00078-2.
4. Ziangirova GG, Likhvantseva VG. Tumor of Uvea. Moscow: Poslednee slovo; 2003. 455 p. Russian.
5. Park SJ, Oh CM, Kim BW, Woo SJ, Cho H, Park KH. Nationwide Incidence of Ocular Melanoma in South Korea by Using the National Cancer Registry Database (1999–2011). *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2015;56(8):4719–24. doi: 10.1167/iovs.15-16532.
6. Virgili G, Gatta G, Ciccolallo L, Capocaccia R, Biggeri A, Crocetti E, Lutz JM, Paci E; EURO CARE Working Group. Incidence of uveal melanoma in Europe. *Ophthalmology*. 2007;114(12):2309–15. doi: 10.1016/j.ophtha.2007.01.032.
7. Shields CL, Kels JG, Shields JA. Melanoma of the eye: revealing hidden secrets, one at a time. *Clin Dermatol*. 2015;33(2):183–96. doi: 10.1016/j.clindermatol.2014.10.010.
8. Grishina EE, Lerner MYu, Gemdzhian EG. Epidemiology of uveal melanomas in Moscow. *Almanac of Clinical Medicine*. 2017;45(4):321–5. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-4-321-325.
9. Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology*. 2011;118(9):1881–5. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.01.040.
10. Triozzi PL, Singh AD. Adjuvant Therapy of Uveal Melanoma: Current Status. *Ocul Oncol Pathol*. 2014;1(1):54–62. doi: 10.1159/000367715.
11. Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Assessment of metastatic disease status at death in 435 patients with large choroidal melanoma in the Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS): COMS report no. 15. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(5):670–6. doi: 10.1001/archophth.119.5.670.
12. Cerbone L, Van Ginderdeuren R, Van den Oord J, Fieuws S, Spileers W, Van Eenoo L, Wozniak A, Sternberg CN, Schöffski P. Clinical presentation, pathological features and natural course of metastatic uveal melanoma, an orphan and commonly fatal disease. *Oncology*. 2014;86(3):185–9. doi: 10.1159/000358729.
13. Saakyan SV, Panteleeva OG, Shirina TV. Estimation of long-term survival in uveal melanoma after organ-preserving treatment and enucleation. *Russian Ophthalmological Journal*. 2011;4(1):67–70. Russian.
14. Saakyan SV, Amiryan AG, Tsygankov AYu, Sklyarova NV, Zaletaev DV. Clinical, pathomorphological and molecular genetic aspects of uveal melanoma with high metastatic risk. *Russian Ophthalmological Journal*. 2015;8(2):47–52. Russian.
15. Brovkina AF, Val'skii VV, Gusev GA, Panteleeva OG, Iurovskaia NN. A risk of metastasis of uveal melanomas after brachytherapy. *The Russian Annals of Ophthalmology*. 2003;119(2):26–28. Russian.
16. Diener-West M, Reynolds SM, Agugliaro DJ, Caldwell R, Cumming K, Earle JD, Green DL, Hawkins BS, Hayman J, Jaiyesimi I, Kirkwood JM, Koh WJ, Robertson DM, Shaw JM, Thoma J; Collaborative Ocular Melanoma Study Group Report 23. Screening for metastasis from choroidal melanoma: the Collaborative Ocular Melanoma Study Group Report 23. *J Clin Oncol*. 2004;22(12):2438–44. doi: 10.1200/JCO.2004.08.194.
17. Grossniklaus HE. Progression of ocular melanoma metastasis to the liver: the 2012 Zimmerman lecture. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131(4):462–9. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.2547.
18. Grossniklaus HE, Zhang Q, You S, McCarthy C, Heegaard S, Coupland SE. Metastatic ocular melanoma to the liver exhibits infiltrative and nodular growth patterns. *Hum Pathol*. 2016;57:165–75. doi: 10.1016/j.humpath.2016.07.012.
19. Dayani PN, Gould JE, Brown DB, Sharma KV, Linette GP, Harbour JW. Hepatic metastasis from uveal melanoma: angiographic pattern predictive of survival after hepatic arterial chemoembolization. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(5):628–32. doi: 10.1001/archophthalmol.2009.45.
20. Halenda KM, Kudchadkar RR, Lawson DH, Kies DD, Zhelnin KE, Krasinskas AM, Grossniklaus HE. Reduction of Nodular Growth Pattern of Metastatic Uveal Melanoma after Radioembolization of Hepatic Metastases. *Ocul Oncol Pathol*. 2016;2(3):160–5. doi: 10.1159/000442950.
21. Postow MA, Kuk D, Bogatch K, Carvajal RD. Assessment of overall survival from time of metastasis in mucosal, uveal, and cutaneous melanoma. *J Clin Oncol*. 2014;32(15 Suppl):9074. doi: 10.1200/jco.2014.32.15\_suppl.9074.
22. Nazarova VV, Orlova KV, Utyashev IA, Mazurenko NN, Demidov LV. Current trends in therapy of uveal melanoma: review of the problem. *Malignant Tumours*. 2014;(4):54–61. Russian. doi: 10.18027/2224-5057-2014-4-54-61.
23. Avakyan KV, Saakyan SV, Amiryan AG, Aslanidi IP, Mukhortova OV. The role of modern methods in early metastases diagnosis in patients with uveal melanoma. *REJR*. 2016;6(4):8–18. doi: 10.21569/2222-7415-2016-6-4-8-18. Russian.
24. Kazimirova EG, Grishina EE. Early diagnostics of metastatic uveal melanoma: state-of-the-art capability and prospects of development (a literature review). *Journal of Modern Oncology*. 2008;(1):37–41. Russian.
25. van der Kooij MK, Speetjens FM, van der Burg SH, Kapiteijn E. Uveal Versus Cutaneous Melanoma; Same Origin, Very Distinct Tumor Types. *Cancers (Basel)*. 2019;11(6). pii: E845. doi: 10.3390/cancers11060845.
26. Ny L, Nyakas M, Hernberg M, Koivunen J, Oddershede L, Yoon M-R, Wang X, Guyot P, Geisler J. BRAF mutation as a prognostic marker for survival in malignant melanoma: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2018;36(15 Suppl):e21566. doi: 10.1200/JCO.2018.36.15\_suppl.e21566.
27. Spathis A, Katoulis AC, Damaskou V, Liakou AI, Kottaridi C, Leventakou D, Sgourou D, Mamanopoulos A, Rigopoulos D, Karakitsos P, Panayiotides IG. BRAF Mutation Status in Primary, Recurrent, and Metastatic Malignant Melanoma and Its Relation to Histopathological Parameters. *Dermatol Pract Concept*. 2019;9(1):54–62. doi: 10.5826/dpc.0901a13.
28. Heppt MV, Siepmann T, Engel J, Schubert-Fritschle G, Eckel R, Mirlach L, Kirchner T, Jung A, Gesierich A, Ruzicka T, Flaig MJ, Berking C. Prognostic significance of BRAF and NRAS mutations in melanoma: a German study from routine care. *BMC Cancer*. 2017;17(1):536. doi: 10.1186/s12885-017-3529-5.
29. Van Raamsdonk CD, Bezroukove V, Green G, Bauer J, Gaugler L, O'Brien JM, Simpson EM, Barsh GS, Bastian BC. Frequent somatic mutations of GNAQ in uveal melanoma and blue naevi. *Nature*. 2009;457(7229):599–602. doi: 10.1038/nature07586.
30. Van Raamsdonk CD, Griewank KG, Crosby MB, Garrido MC, Vemula S, Wiesner T, Obenauf AC, Wackernagel W, Green G, Bouvier N, Sozen MM, Baimukanova G, Roy R, Heguy A, Dolgalev I, Khanin R, Busam K, Speicher MR, O'Brien J, Bastian BC. Mutations in GNA11 in uveal melanoma. *N Engl J Med*. 2010;363(23):2191–9. doi: 10.1056/NEJMoa1000584.
31. Bauer J, Kilic E, Vaarwater J, Bastian BC, Garbe C, de Klein A. Oncogenic GNAQ mutations are not correlated with disease-free survival in uveal melanoma. *Br J Cancer*. 2009;101(5):813–5. doi: 10.1038/sj.bjc.6605226.
32. Koopmans AE, Vaarwater J, Paridaens D, Naus NC, Kilic E, de Klein A; Rotterdam Ocular Melanoma Study group. Patient survival in uveal melanoma is not affected by oncogenic mutations in GNAQ and GNA11. *Br J Cancer*. 2013;109(2):493–6. doi: 10.1038/bjc.2013.299.
33. Staby KM, Grøvdal K, Mørk SJ, Heegaard S, Vintermyr OK, Krohn J. Prognostic impact of chromosomal aberrations and GNAQ, GNA11 and BAP1 mutations in uveal melanoma. *Acta Ophthalmol*. 2018;96(1):31–8. doi: 10.1111/aos.13452.
34. Harbour JW, Onken MD, Roberson ED, Duan S, Cao L, Worley LA, Council ML, Matattal KA, Helms C, Bowcock AM. Frequent mutation of BAP1 in metastasizing uveal melanomas. *Science*. 2010;330(6009):1410–3. doi: 10.1126/science.1194472.





35. Yavuziyigitoglu S, Mensink HW, Smit KN, Vaarwater J, Verdijk RM, Beverloo B, Brüngenwirth HT, van Marion R, Dubbink HJ, Paridaens D, Naus NC, de Klein A, Kiliç E; Rotterdam Ocular Melanoma Study Group (ROMS). Metastatic Disease in Polyploid Uveal Melanoma Patients Is Associated With BAP1 Mutations. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2016;57(4):2232–9. doi: 10.1167/iovs.15-18608.
36. Sato T, Eschelmann DJ, Gonsalves CF, Terai M, Chervoneva I, McCue PA, Shields JA, Shields CL, Yamamoto A, Berd D, Mastrangelo MJ, Sullivan KL. Immunoembolization of malignant liver tumors, including uveal melanoma, using granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *J Clin Oncol.* 2008;26(33):5436–42. doi: 10.1200/JCO.2008.16.0705.
37. Klingenstein A, Haug AR, Zech CJ, Schaller UC. Radioembolization as locoregional therapy of hepatic metastases in uveal melanoma patients. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2013;36(1): 158–65. doi: 10.1007/s00270-012-0373-5.
38. Abbott AM, Doepker MP, Kim Y, Perez MC, Gandle C, Thomas KL, Choi J, Shridhar R, Zager JS. Hepatic Progression-free and Overall Survival After Regional Therapy to the Liver for Metastatic Melanoma. *Am J Clin Oncol.* 2018;41(8): 747–53. doi: 10.1097/COC.0000000000000356.
39. Shibayama Y, Namikawa K, Sone M, Takahashi A, Tsutsumida A, Sugawara S, Arai Y, Aihara Y, Suzuki S, Nakayama J, Imafuku S, Yamazaki N. Efficacy and toxicity of transarterial chemoembolization therapy using cisplatin and gelatin sponge in patients with liver metastases from uveal melanoma in an Asian population. *Int J Clin Oncol.* 2017;22(3):577–84. doi: 10.1007/s10147-017-1095-0.
40. de Leede EM, Burgmans MC, Kapiteijn E, Luyten GP, Jager MJ, Tijl FG, Hartgrink HH, Grünhagen DJ, Rothbarth J, van de Velde CJ, Verhoef C, Vahrmeijer AL. Isolated (hypoxic) hepatic perfusion with high-dose chemotherapy in patients with unresectable liver metastases of uveal melanoma: results from two experienced centres. *Melanoma Res.* 2016;26(6):588–94. doi: 10.1097/CMR.0000000000000286.
41. Frenkel S, Nir I, Hender K, Lotem M, Eid A, Jurim O, Pe'er J. Long-term survival of uveal melanoma patients after surgery for liver metastases. *Br J Ophthalmol.* 2009;93(8):1042–6. doi: 10.1136/bjo.2008.153684.
42. Akucz 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(6): 2567–71. doi: 10.1007/s00464-015-4527-9.
43. Gomez D, Wetherill C, Cheong J, Jones L, Marshall E, Damato B, Coupland SE, Ghaneh P, Poston GJ, Malik HZ, Fenwick SW. The Liverpool uveal melanoma liver metastases pathway: outcome following liver resection. *J Surg Oncol.* 2014;109(6):542–7. doi: 10.1002/jso.23535.
44. Ripley RT, Davis JL, Klapper JA, Mathur A, Kammula U, Royal RE, Yang JC, Sherry RM, Hughes MS, Libutti SK, White DE, Steinberg SM, Dudley ME, Rosenberg SA, Avital I. Liver resection for metastatic melanoma with postoperative tumor-infiltrating lymphocyte therapy. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(1):163–70. doi: 10.1245/s10434-009-0677-0.
45. Mariani P, Piperno-Neumann S, Servois V, Berry MG, Dorval T, Plancher C, Couturier J, Levy-Gabriel C, Lumbroso-Le Rouic L, Desjardins L, Salmon RJ. Surgical management of liver metastases from uveal melanoma: 16 years' experience at the Institut Curie. *Eur J Surg Oncol.* 2009;35(11):1192–7. doi: 10.1016/j.ejso.2009.02.016.
46. Choudhary MM, Gupta A, Bena J, Emch T, Singh AD. Hepatic Ultrasonography for Surveillance in Patients With Uveal Melanoma. *JAMA Ophthalmol.* 2016;134(2):174–80. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2015.4810.
47. Eso Y, Takai A, Takeda H, Matsumoto T, Lee M, Inuzuka T, Takahashi K, Ueda Y, Marusawa H, Seno H. Sonazoid-enhanced ultrasonography guidance improves the quality of pathological diagnosis in the biopsy of focal hepatic lesions. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016;28(12):1462–7. doi: 10.1097/MEG.0000000000000745.
48. Mishima M, Toh U, Iwakuma N, Takenaka M, Furukawa M, Akagi Y. Evaluation of contrast Sonazoid-enhanced ultrasonography for the detection of hepatic metastases in breast cancer. *Breast Cancer.* 2016;23(2):231–41. doi: 10.1007/s12282-014-0560-0.
49. Patel M, Winston CB, Marr BP, Carvajal RD, Schwartz GK, Wolchok J, Busam K, Abramson DH. Characterization of computed tomography scan abnormalities in patients with biopsy-proven hepatic metastases from uveal melanoma. *Arch Ophthalmol.* 2011;129(12):1576–82. doi: 10.1001/archophthalmol.2011.263.
50. Feinstein EG, Marr BP, Winston CB, Abramson DH. Hepatic abnormalities identified on abdominal computed tomography at diagnosis of uveal melanoma. *Arch Ophthalmol.* 2010;128(3):319–23. doi: 10.1001/archophthalmol.2009.401.
51. Altenbernd J, Wetter A, Forsting M, Umutlu L. Dual-energy CT of liver metastases in patients with uveal melanoma. *Eur J Radiol Open.* 2016;3:254–8. doi: 10.1016/j.ejro.2016.10.003.
52. Avakyan KV, Mukhortova OV, Amiryan AG, Aslanidi IP, Saakyan SV. PET/CT in Diagnostics of Metastatic Uveal Melanoma. *Effektivnaya Farmakoterapiya.* 2016;(39):60–3. Russian.
53. Rodríguez-Marco NA, Caicedo-Zamudio C, Solanas-Álava S, Gil-Arnaiz I, Córdoba-Isturri-gagoitia A, Andonegui-Navarro J. Whole body PET/CT imaging for detection of metastatic choroidal melanoma. *An Sist Sanit Navar.* 2014;37(2):293–8. Spanish.
54. Eldredge-Hindy H, Ohri N, Anne PR, Eschelmann D, Gonsalves C, Intenzo C, Bar-Ad V, Dicker A, Doyle L, Li J, Sato T. Yttrium-90 Microsphere Brachytherapy for Liver Metastases From Uveal Melanoma: Clinical Outcomes and the Predictive Value of Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography. *Am J Clin Oncol.* 2016;39(2):189–95. doi: 10.1097/COC.0000000000000033.
55. Avakyan KV, Saakyan SV, Amiryan AG, Aslanidi IP, Mukhortova OV. Polyneoplasias in uveal melanoma patients detected by positron emission tomography combined with computed tomography (two clinical cases). *Almanac of Clinical Medicine.* 2017;45(4):348–51. Russian. doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-4-348-351.
56. Cohen VML, Pavlidou E, DaCosta J, Arora AK, Szyszko T, Sagoo MS, Szlosarek P. Staging Uveal Melanoma with Whole-Body Positron-Emission Tomography/Computed Tomography and Abdominal Ultrasound: Low Incidence of Metastatic Disease, High Incidence of Second Primary Cancers. *Middle East Afr J Ophthalmol.* 2018;25(2):91–5. doi: 10.4103/meajo.MEAJO\_96\_18.
57. Strobel K, Bode B, Dummer R, Veit-Haibach P, Fischer DR, Imhof L, Goldinger S, Steiner HC, von Schulthess GK. Limited value of 18F-FDG PET/CT and S-100B tumour marker in the detection of liver metastases from uveal melanoma compared to liver metastases from cutaneous melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2009;36(11):1774–82. doi: 10.1007/s00259-009-1175-0.
58. Orcurto V, Denys A, Voelter V, Schalenbourg A, Schnyder P, Zografos L, Leyvraz S, Delaloye AB, Prior JO. (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography and magnetic resonance imaging in patients with liver metastases from uveal melanoma: results from a pilot study. *Melanoma Res.* 2012;22(1):63–9. doi: 10.1097/CMR.0b013e32834d3dcb.
59. Marshall E, Romaniuk C, Ghaneh P, Wong H, McKay M, Chopra M, Coupland SE, Damato BE. MRI in the detection of hepatic metastases from high-risk uveal melanoma: a prospective study in 188 patients. *Br J Ophthalmol.* 2013;97(2):159–63. doi: 10.1136/bjophthalmol-2012-302323.
60. Piperno-Neumann S, Servois V, Mariani P, Plancher C, Lévy-Gabriel C, Lumbroso-Le Rouic L, Couturier J, Asselain B, Desjardins L, Cassoux N. Prospective study of surveillance testing for metastasis in 100 high-risk uveal melanoma patients. *J Fr Ophthalmol.* 2015;38(6): 526–34. doi: 10.1016/j.jfo.2015.04.005.
61. Bellerive C, Ouellet E, Kamaya A, Singh AD. Liver Imaging Techniques: Recognition of Uveal Melanoma Metastases. *Ocul Oncol Pathol.* 2018;4(4):254–60. doi: 10.1159/000485424.
62. Xue S, Yang H, Qiao J, Pu F, Jiang J, Hubbard K, Hekmatyar K, Langley J, Salarian M, Long RC, Bryant RG, Hu XP, Grossniklaus HE, Liu ZR, Yang JJ. Protein MRI contrast agent with unprecedented metal selectivity and sensitivity for liver cancer imaging. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2015;112(21):6607–12. doi: 10.1073/pnas.1423021112.





# The diagnosis of metastatic uveal melanoma. What has changed during 10 years?

E.E. Grishina<sup>1</sup> • E.A. Stepanova<sup>1</sup> • A.M. Bogatyrev<sup>1</sup>

Uveal melanoma is the most common intraocular malignancy. Despite significant progress in the treatment of the primary tumor, uveal melanoma continues to be the most aggressive tumor due to its high potential for hematogenous metastatic spread. Uveal melanoma metastases are located mostly in the liver. Overall survival of patients with liver metastases is 4 to 15 months. There is no adjuvant systemic therapy to prevent metastases of uveal melanoma. In this paper, we aim to analyze achievement in diagnosis of metastatic uveal melanoma made during the last 10 years and to show advantages and disadvantages of the main diagnostic methods. The last years showed the emergence of understanding the differences between skin and uveal melanoma based on different molecular genetic abnormalities and different signaling pathways of these tumors. The success of target treatments for skin melanoma is not applicable to uveal melanoma. Skin and uveal melanoma responds differently to immune checkpoint inhibitors. Insufficient efficacy of systemic chemotherapy, immune and target therapy has made it necessary to develop techniques of local chemoembolization and radioembolization of uveal melanoma metastases. At present, there are no available assessment algorithms for the management of patients with uveal melanoma and suspected metastases. Ultrasonography, if seen as available techniques for radiology diagnostics, should be enhanced either by the intravenous contrast, or by qualifying computed tomography. The use of positron emission tomography/computed

tomography has not demonstrated the maximal diagnostic value in identification of liver metastases, and, taken into account its high costs, low availability, and large radiation dose, it cannot be considered as a feasible method for every 6 months' application. The most effective diagnostic method is magnetic resonance imaging with the liver-specific contrast agents, due to the possibility to detect metastases of less than 1 cm in diameter. However, this technique has not been widely accepted clinically due to high costs, contraindications and a big proportion of false positive results. Current armamentarium of radiation techniques that could be potentially applicable for visualization of hepatic focal abnormalities is rather impressive and is being continuously updated; however, the problem of the metastatic uveal melanoma diagnosis remains unsolved.

**Key words:** uveal melanoma, liver metastases, diagnostic methods, ultrasound, computed tomography, hybrid diagnostic methods, positron emission tomography/computed tomography, magnetic resonance imaging, hepatotropic contrasts

**For citation:** Grishina EE, Stepanova EA, Bogatyrev AM. The diagnosis of metastatic uveal melanoma. What has changed during 10 years? Almanac of Clinical Medicine. 2019;47(8):712–20. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-050.

Received 25 September 2019; accepted 1 October 2019; published online 8 October 2019

## Conflict of interests

The authors declare that they have no conflict of interests.

## Authors' contributions

All the authors have contributed significantly to the study conduct and preparation of the paper, have read and approved its final version before the publication.

**Elena E. Grishina** – MD, PhD, Professor, Chief Research Fellow, Department of Oncology<sup>1</sup>; <https://orcid.org/0000-0003-2668-9136>  
✉ 61/2–11 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation. Tel.: +7 (905) 703 18 63. E-mail: eyelena@mail.ru

**Elena A. Stepanova** – MD, PhD, Leading Research Fellow, Department of Diagnostics<sup>1</sup>; <https://orcid.org/0000-0002-9037-0034>

**Aleksandr M. Bogatyrev** – MD, Resident Physician, Department of Ophthalmology<sup>1</sup>; <https://orcid.org/0000-0002-6877-0023>

<sup>1</sup>Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI); 61/2 Shchepkina ul., Moscow, 129110, Russian Federation