

КОМБИНИРОВАННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКОЙ УВЕАЛЬНОЙ МЕЛАНОМЫ

К. В. Коломиец ✉, Э. С. Пономарева, Я. Р. Посыпина, И. И. Михайлов, Ч. Б. Манджиев, Е. В. Поветкина, Р. Р. Тугуз, С. М. Булгаков, В. И. Репунова

Ростовский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону, Россия

Увеальная меланома (УМ) — редкая первичная злокачественная опухоль, формирующаяся из меланоцитов увеального тракта (хориоидеи (90%), цилиарного тела (6%), радужной оболочки (4%)) глазного яблока. По совокупным данным, уровень заболеваемости составляет 5,2 случая на 1 млн населения. В России этот показатель в разных регионах варьирует от 6,23 до 8 случаев на 1 млн взрослого населения. Наиболее часто (89–93%) УМ метастазирует в печень. Представлен клинический случай использования методики трансартериальной химиэмболизации (карбоплатин) в комбинации с иммунотерапией (ниволумаб + ипилимумаб) у пациента с метастатическим поражением печени увеальной меланомой. Был достигнут контроль заболевания на протяжении 12 месяцев, что, в свою очередь, демонстрирует возможность и эффективность мультидисциплинарного подхода.

Ключевые слова: увеальная меланома, трансартериальная химиэмболизация, иммунотерапия, карбоплатин, метастатическое поражение печени

Вклад авторов: К. В. Коломиец — написание статьи, редактирование; Э. С. Пономарева, Я. Р. Посыпина — написание статьи, обзор литературы, анализ данных; И. И. Михайлов, Ч. Б. Манджиев — написание статьи, обзор литературы, сбор данных; С.М. Булгаков, В. И. Репунова — написание статьи, обзор литературы, концепция и дизайн; Е. В. Поветкина, Р. Р. Тугуз — написание статьи, обзор литературы, переработка статьи.

Соблюдение этических стандартов: пациент подписал добровольное информированное согласие на публикацию персональной медицинской информации в обезличенной форме.

✉ **Для корреспонденции:** Карина Викторовна Коломиец
ул. Красноармейская, д. 198, г. Новочеркасск, 346400, Россия; karina_kolomiets_99@mail.ru

Статья получена: 22.10.2023 **Статья принята к печати:** 29.11.2023 **Опубликована онлайн:** 22.12.2023

DOI: 10.24075/vrgmu.2023.051

METHODS FOR COMBINATION TREATMENT OF METASTATIC UVEAL MELANOMA

Kolomiets KV ✉, Ponomareva ES, Posypina YaR, Mihailov II, Mandzhiev CB, Povetkina EV, Tuguz RR, Bulgakov SM, Repunova VI

Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

Uveal melanoma (UM) is a rare primary malignant tumor originating from uveal melanocytes (choroid (90%), ciliary body (6%), iris (4%)) of the eye. According to the aggregate data, the tumor incidence is 5.2 cases per 1 million population. In Russia this value varies between 6.23–8 cases per 1 million adult population across the regions. UM most often spreads to the liver (89–93%). The clinical case of using transarterial chemoembolization (carboplatin) in combination with immunotherapy (nivolumab + ipilimumab) in patients with metastatic liver disease from UM is provided. The disease control within 12 months has been achieved, which, in turn, demonstrates the possibility and efficacy of multidisciplinary approach.

Keywords: uveal melanoma, transarterial chemoembolization, immunotherapy, carboplatin, metastatic liver disease

Author contribution: Kolomiets KV — manuscript writing, editing; Ponomareva ES, Posypina YaR — manuscript writing, literature review, data analysis; Mihailov II, Mandzhiev CB — manuscript writing, literature review, data acquisition; Bulgakov SM, Repunova VI — manuscript writing, literature review, concept and design; Povetkina EV, Tuguz RR — manuscript writing, literature review, manuscript revision.

Compliance with ethical standards: the patient submitted the informed consent to publication of the anonymized personal medical data.

✉ **Correspondence should be addressed:** Karina V. Kolomiets
Krasnoarmeiskaya, 198, Novocherkassk, 346400, Russia; karina_kolomiets_99@mail.ru

Received: 22.10.2023 **Accepted:** 29.11.2023 **Published online:** 22.12.2023

DOI: 10.24075/brsmu.2023.051

Увеальная меланома (УМ) — редкая первичная злокачественная опухоль, формирующаяся из меланоцитов увеального тракта (хориоидеи (90%), цилиарного тела (6%), радужной оболочки (4%)) глазного яблока. По совокупным данным, уровень заболеваемости составляет 5,2 случая на 1 млн населения. В России этот показатель в разных регионах варьирует от 6,23 до 8 случаев на 1 млн взрослого населения. Средний возраст на момент постановки диагноза составляет 62 года, а пиковый возрастной диапазон — от 70 до 79 лет [1, 2]. Однако, несмотря на достигнутые успехи в лечении первичной опухоли и радикализм оперативного вмешательства, у большинства пациентов развиваются отдаленные метастазы. Во время первичной диагностики опухоли глаза метастатическое заболевание обнаруживают менее чем у 2% пациентов. В 89–93% случаев основным органом метастазирования становится печень. Данную тропность УМ к гепатоцитам печени объясняют наличием на поверхности клеток трех видов рецепторов, гиперэкспрессированных в

первичной опухоли: IGF-1R (рецептор инсулиноподобного фактора роста), cMET (HGFR — рецептора фактора роста гепатоцитов) и CXCR4 (рецептора хемокинов), основная функция которых — контроль клеточной миграции, регулирование инвазии и пролиферации в опухолевых клетках [3, 4]. Медиана общей выживаемости (ОВ) без хирургического лечения у данной группы пациентов достигает 2–3 мес.

Наиболее распространенные методы лечения метастазов УМ в печени — это иммунотерапия, трансартериальная химиэмболизация (ТАХЭ), иммуноэмболизация, радиоэмболизация, термическая абляция, а также изолированная химиоперфузия.

Об использовании ТАХЭ для контроля роста метастатических опухолей меланомы в печени впервые сообщено в 1986 г. В 1986 г. было начато использование цисплатина и частиц поливинилового спирта во время химиоэмболизации для контроля роста метастазов УМ в печени [5].

На данный момент опубликовано 19 исследований об эффективности ТАХЭ при метастатическом поражении печени УМ, из которых 13 ретроспективных, пять перспективных и одно рандомизированное. Медиана общей выживаемости (ОВ) колеблется от 5,2 до 23 мес. Цисплатин был наиболее часто используемым препаратом. Другие химиотерапевтические средства включали: винбластин, дакарбазин, винкристин, дактиномицин, кармустин, митомицин С, доксорубицин, иринотекан, паклитаксел, карбоплатин и мелфалан [1, 2].

Несмотря на достижения в лечении метастатической меланомы кожи, УМ остается малочувствительной к медикаментозной терапии, будь то современная иммунотерапия с ингибиторами контрольных точек, таргетная или химиотерапия. Тем не менее, несмотря на более низкую эффективность комбинированной иммунотерапии для УМ по сравнению с меланомой кожи, была все же отмечена ее положительная роль в последние годы. По данным разных авторов, несмотря на однолетнюю выживаемость в пределах 30–50%, в настоящее время комбинацию ипилимумаба и ниволумаба признают наиболее эффективной среди других малоэффективных вариантов терапии.

В 2019 г. был проведен ретроспективный анализ результатов лечения восьми пациентов с метастатической УМ. Пациентами была получена комбинированная иммунотерапия ипилимумабом и ниволумабом в сочетании с ТАХЭ, а затем поддерживающей терапией ниволумабом. Для 5 из 8 пациентов со стадией M1a удалось достичь продолжительности жизни от 12 до 24 месяцев. У трех пациентов со стадией M1b продолжительность жизни составила от 7 до 30 месяцев. Два пациента достигли частичного ответа, четыре пациента — стабилизации заболевания, а у двух наблюдали прогрессирование. Медиана ОВ (от даты начала иммунотерапии до даты смерти/даты последнего наблюдения), рассчитанная по методике Каплана–Мейера, для восьми пациентов составила 14,2 месяца [6, 7].

Были изучены уровни лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и обнаружено, что частота полного ответа у пациентов, ЛДГ которых выше нормы, была очень низкой — только один пациент из 105 имел полный ответ. Показатель ЛДГ вышел из учета прогностических факторов полного ответа, когда во внимание были приняты PD-L1 и опухолевая нагрузка. Последняя, как известно, представляет собой важный фактор при рассмотрении вероятности положительного ответа и длительной выживаемости с таким препаратом, как пембролизумаб (блокирующее антитело к PD-L1) [8].

Целью данного клинического случая была демонстрация возможности и эффективности мультидисциплинарного подхода: применение ТАХЭ (карбоплатин) в комбинации с иммунотерапией при метастатическом поражении печени УМ.

Описание клинического случая

Больной П., 62 лет, в феврале 2023 г. обратился в клинику. В феврале 2019 г. при офтальмологическом обследовании была выявлена увеальная меланома левого глаза цилиохориоидальной локализации, размерами, по данным УЗИ, 13 x 14 мм. Учитывая размеры новообразования, отсутствие прозрачности оптических сред, было рекомендовано ликвидационное лечение. 07.07.2020 в МУЗ «ГБСМП» г. Волгодонска было выполнено хирургическое лечение в объеме: энуклеация левого глаза.

Заключение по гистологическому исследованию операционного материала от 27.08.2020: УМ из невосоподобных и веретенчатых клеток. Инвазия опухоли в склеру на отдельных участках. В опухоли большое количество меланина. Определяется высокая митотическая активность, васкулярная инвазия.

Далее пациент каждые три месяца проходил плановые контрольные исследования, при которых спустя 17 месяцев, а также увеличении интервала времени между последними инструментальными исследованиями в 2 раза (6 месяцев), после энуклеации левого глаза было выявлено образование правой доли печени (S6-S7) до 8 см в диаметре, которое ранее не визуализировалось. Спустя две недели при выполнении компьютерной томографии органов брюшной полости (КТ ОБП) было обнаружено еще одно образование до 1,5 см в диаметре в S8 печени, на основании чего целесообразно сделать вывод о том, что необходимо всем пациентам выполнять лучевую диагностику в оптимальном объеме:

- по данным МРТ (магнитно-резонансной томографии) ОБП от 21.08.2020: МР картина диффузных изменений поджелудочной железы;

- данные лабораторных методов исследований от 23.11.2020 в пределах возрастной нормы, за исключением повышения уровня ЛДГ до 458 Ед/л (референсные значения: 135–225 Ед/л).

18.11.2020 — СКТ (спиральная компьютерная томография) ОБП и забрюшинного пространства, выявившая диффузные изменения ткани печени, поджелудочной железы, простую кисту правой почки;

- данные лабораторных методов исследований от 29.11.2021 в пределах возрастной нормы, уровень ЛДГ 223,0 Ед/л, СОЭ (скорость оседания эритроцитов) — 48 мм.

СКТ ОБП от 19.11.2021 — определяется образование левого надпочечника 1,7 x 1,4 см, вероятно, обусловленное аденомой.

МРТ ОБП от 18.11.2021 — заключение: диффузные изменения поджелудочной железы, киста правой почки, аденома левого надпочечника;

- данные лабораторных методов исследований от 13.05.2022 в пределах возрастной нормы, уровень ЛДГ 277,0 Ед/л, СОЭ — 42 мм.

МРТ ОБП от 19.05.2022 — МР-признаки диффузных изменений ткани печени и поджелудочной железы. Объемное образование в левом надпочечнике (аденома, инциденталомы).

По данным КТ ОБП от 25.11.2022, заключение: образования правой доли печени (ранее не визуализировались).

КТ ОБП с контрастным усилением от 13.12.2022: выявлены КТ-признаки образований правой доли печени метастатического характера (S7-S6 образование неоднородной пониженной плотности, без четких контуров, размерами 78 x 47 x 75 мм, неоднородно накапливающее контраст; в S8 — очаг пониженной плотности диаметром 14 мм (ранее не визуализировались), слабо накапливающий контраст.

Протокол гистологического исследования от 19.12.2022, заключение: фрагмент печени с наличием солидной опухоли с очагами некроза, состоящей из атипичных эпителиоидных клеток с гиперхромными ядрами, с эозинофильной цитоплазмой без четких контуров; в части клеток отмечается содержание пигмента меланина. В трепан-биоптате печени — метастаз меланомы.

Был поставлен диагноз: вторичное метастатическое поражение печени; увеальная меланома левого глаза

T3vN0M0, St III A, состояние после хирургического лечения (07.2020), прогрессирование (11.2022), (НЕР), кл. гр. 2.

Локальный статус при офтальмологическом осмотре: анофтальма слева, рецидивирующий герпетический кератит (эпителиальная дистрофия роговицы), сенильная незрелая смешанная катаракта, пигментный невос хориоидеи правого глаза.

При плановой консультации химиотерапевта от 29.12.2022: согласно клиническим рекомендациям, учитывая динамику заболевания, рекомендовано назначить иммунотерапию (ИТ), при удовлетворительных общеклинических показателях крови, а также при отсутствии соматических противопоказаний по схеме: ниволумаб 3 мг/кг в первый день + ипилимумаб 1 мг/кг в первый день; цикл — 21 день.

Пациент обратился в клинику РостГМУ после первого курса ИТ в феврале 2023 г., где с учетом объема поражения печени, данных анамнеза заболевания и инструментальных методов исследования, распространенности процесса консилиумом было принято решение выполнить трансартериальную химиоэмболизацию (ТАХЭ).

Описание оперативного вмешательства от 24.02.2023: в асептических условиях рентгеноперационной в положении больного лежа на спине после соответствующей обработки операционного поля выполнена пункция правой лучевой артерии в типичном месте (игла ангиографическая 18G). Артерия катетеризована по Сельдингеру (интродьюсер 5F 11 см). Катетер 5F NH1 125 см по гидрофильному проводнику 035" 180 см последовательно проведен в правую плечевую артерию, подмышечную артерию, плечевого ствол, дугу аорты, грудную аорту. Удален проводник, выполнена аортография — чревный ствол отходит на уровне L1. Произведена селективная катетеризация устья чревного ствола — ход крапильный, селезеночная артерия не расширена, извитая, гипертрофии желудочных ветвей (анастомозов) не определяется. Общая печеночная артерия отходит от чревного ствола обычно, деление на левую, правую печеночные артерии, ответвление гастродуоденальной артерии без особенностей. Произведена замена проводника на катетере. Катетером Н1 125 см на микропроводнике Asahi Chikai (ASAHI INTECC CO., LTD; Япония) 0.014" 165 см селективно катетеризована правая печеночная артерия, кровоснабжающая опухолевые очаги. Выполнена ТАХЭ артерий, кровоснабжающих очаги (липиодол 20 мл + карбоплатин 450 мг). Артериальная эмболизация выполнена гемостатической губкой Cutanplast (Mascia Brunelli; Италия). При контрольной ангиографии определяется выраженное замедление контрастирования по сегментарным ветвям правой печеночной артерии, кровоснабжающим опухолевые очаги. Признаков нецелевой эмболизации не выявлено. Катетер выведен в аорту, при контрольной ангиографии — правая, левая печеночные, гастродуоденальная, верхняя брыжеечная артерии не скомпрометированы. Инструментарий последовательно удален. Удален интродьюсер, осуществлен гемостаз компрессией — 8 мин — стабильный, асептическая давящая повязка.

Была назначена послеоперационная сопроводительная фармакотерапия с целью профилактики тромбоэмболических осложнений, которая включала в себя антикоагулянты, а также нестероидные противовоспалительные средства в качестве препаратов для аналгезии, так как у значительного количества пациентов 90–100% после проведения ТАХЭ наблюдают постэмболизационный

синдром (ПЭС), длительность которого составляет от двух суток до трех недель. Считается, что он опосредован воспалительными цитокинами, высвобождаемыми в результате некроза печени, вызванного эмболизацией или химиотерапевтическими ЛС. Основные проявления ПЭС: повышение температуры тела, боли в правом подреберье/эпигастрии, тошнота, рвота, некоторое усугубление печеночной недостаточности и как следствие — повышение уровня трансаминаз. Однако, к счастью, явления ПЭС успешно купируют симптоматической медикаментозной терапией.

Больной был выписан на восьмые сутки после проведения оперативного вмешательства, на момент выписки свое состояние оценивал как удовлетворительное, несмотря на объем метастатических очагов; отмечали незначительное повышение температуры в течение первых трех дней, а также умеренные боли в правом подреберье и эпигастрии после проведения ТАХЭ.

Далее пациент проходил курсы ИТ (три курса) по месту жительства, при контрольном обследовании выявлена положительная динамика.

По данным КТ ОБП с контрастным усилением от 27.04.2023, выявлены КТ-признаки образований правой доли печени метастатического характера (S7-S6 образование неоднородной пониженной плотности, без четких контуров, размерами 54 x 43 x 61 мм, неоднородно накапливающее контрастный препарат; в S8 — очаг пониженной плотности диаметром 9 мм, слабо накапливающий контрастный препарат). В сравнении с КТ ОБП от 25.11.2022, наблюдается положительная динамика. Оценку эффективности ТАХЭ проводят через месяц по КТ/МРТ с внутривенным контрастным усилением с использованием критериев RECIST 1.1 (2009 г.) (Response evaluation criteria in solid tumours), согласно которым был получен частичный ответ (регрессия): > 30% суммы наибольших размеров (длинных осей) очагов.

Через три месяца (14.05.2023) пациент вновь был госпитализирован для повторного проведения ТАХЭ, так как ранее был получен частичный ответ на комбинированную терапию. Прошел четыре курса ИТ. С учетом объема поражения печени, распространенности и положительной динамики процесса выполнена ТАХЭ: липиодол 20 мл + карбоплатин 450 мг. Артериальная эмболизация выполнена гемостатической губкой Cutanplast. Была назначена послеоперационная сопроводительная фармакотерапия. Больной выписан на седьмой день после проведения оперативного вмешательства, на момент выписки свое состояние оценивал как удовлетворительное, повышение температуры и болей в подреберье не отмечал.

По шкале общих терминологических критериев оценки нежелательных явлений Национального института рака (The National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE), в которой степени побочных нежелательных явлений варьируют от 0 (нормальный диапазон) до 4 и 5 (инвалидность или смерть соответственно), наблюдали лихорадку I степени, а также после проведения ТАХЭ в раннем послеоперационном периоде были отмечены умеренные боли в правом подреберье и эпигастрии (I степени).

На сегодняшний день длительность наблюдения составила 12 месяцев без признаков прогрессирования заболевания, пациент находится в удовлетворительном состоянии, ведет активный образ жизни и проходит курсы системной ИТ с июня 2023 г. по настоящее время (ноябрь 2023 г.) по схеме поддерживающей фазы: ниволумаб 3 мг/кг в/в капельно 1 раз в 14 дней.

Обсуждение клинического случая

В ходе ТАХЭ по поводу метастатического поражения печени УМ с использованием карбоплатина и липиодола — вязкого этиодированного масла, которое избирательно доставляется через катетер, чтобы вызвать ишемический некроз опухоли за счет блокады артериального притока в опухоль (при этом здоровая паренхима печени сохраняется вследствие двойного кровоснабжения из воротной вены и печеночной артерии), в комбинации с постепенным высвобождением химиопрепарата в области метастаза и его селективным цитостатическим воздействием при минимальных системных побочных явлениях. Очевидно, что паллиативная химиотерапия требует более чем 70% больным со злокачественными опухолями печени. Однако эффективность системной химиотерапии при неоперабельном поражении не превышает 20–30% при выживаемости 3–4 месяца даже при использовании комбинаций нескольких препаратов. По всей видимости, при внутривенном введении химиопрепаратов терапевтическая концентрация достигается лишь на короткое время и не оказывает необходимого воздействия на опухолевые клетки, а выраженные нарушения детоксикационной функции печени ограничивают применение больших доз противоопухолевых средств. Иммуноterapia значительно улучшила прогноз у пациентов с меланомой кожи, но аналогичного клинического эффекта не наблюдают при метастатической УМ. Однако эффективность комбинированной иммунотерапии выше, чем при использовании других вариантов лекарственной терапии (монотерапии анти-PD-1, химиотерапии и др.) при УМ. Частичную резекцию печени можно рассматривать только у пациентов с хорошей функцией печени, во избежание потенциальной ее декомпенсации. Системная химиотерапия также имеет ограниченное применение у пациентов с нерезектабельными метастазами в печень. Поэтому для таких пациентов рекомендуют альтернативные методы лечения, такие как радиочастотная абляция и микроволновая абляция. Если ни хирургическое вмешательство, ни местные абляционные методы не дают результата, ТАХЭ — вариант местного контроля опухоли. Эта терапия показала многообещающие результаты у пациентов с неоперабельными метастазами в печени. Благодаря сочетанию прямого химиотерапевтического применения и техники окклюзии сосудов цитостатические вещества находятся в контакте с целевыми злокачественными клетками в течение более длительного периода времени.

Один из недостатков методики ТАХЭ — это формирование «гипоксического микроокружения»,

которое усиливает неангиогенез и тем самым может способствовать раннему прогрессированию. Общеизвестно, что ангиогенез — ключевой фактор роста и метастазирования опухолей при многих видах рака, включая и метастатический рак печени [9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Особенности клинического течения УМ по сравнению с кожной формой заболевания заключаются в более продолжительном времени до прогрессирования и преимущественном метастазировании в печень, а также по молекулярно-генетическим свойствам (основные молекулярные нарушения, характерные для меланомы кожи (мутации BRAF, NRAS), не участвуют в запуске патологических процессов в УМ). Исходя из имеющихся данных, совместное применение ипилимумаба и ниволумаба представляет собой одну из основных схем для лечения данной группы пациентов. Новые комбинированные методы лечения, сочетающие ТАХЭ с иммунотерапией (в описанном нами клиническом наблюдении — применение ниволумаба + ипилимумаба), в лечении метастатического поражения печени УМ позволили контролировать течение заболевания на протяжении 12 месяцев. У пациента наблюдали положительную динамику в виде уменьшения размеров метастатических очагов, что не может не обнадеживать, так как минимальные значения медианы ОБ у данной категории больных при использовании ТАХЭ и отсутствии хирургического лечения превышены в 2 и 4 раза соответственно. Однако необходимы дополнительные исследования для определения оптимальной терапии с целью достижения максимальной эффективности и минимизации побочных эффектов. Проспективные рандомизированные исследования помогут в определении безопасности и эффективности комбинированной локорегиональной и системной терапии для лечения метастатической УМ. ТАХЭ — альтернативный метод лечения пациентов с нерезектабельными метастазами в печень, позволяющий избирательно доставлять высокие дозы химиотерапевтического агента в ложе опухоли и эмболизировать сосуды-мишени с наименьшей системной биодоступностью, что минимизирует системные побочные эффекты, сохраняя при этом окружающие ткани печени. Отсутствие эффективных методов лечения метастатического поражения печени УМ заставляет искать новые подходы к лечению данного заболевания. В связи с этим на сегодняшний день необходимо оптимизировать лечение из доступных методов, таких как системные (химиотерапия/иммунотерапия) и локальные (ТАХЭ и др.).

Литература

- Carle X, Gastaud L, Salleron J, Tardy MP, Caujolle JP, Thyss A, et al. Optimizing the treatment of liver metastases from uveal melanomas with transarterial chemoembolization using melphalan and calibrated microspheres. *Bull Cancer*. 2020; 107 (12): 1274–83. DOI: 10.1016/j.bulcan.2020.09.010.
- Tao YX, Li HW, Luo JT, Li Y, Wei WB. Regional chemotherapy for uveal melanoma liver metastases. *Int J Ophthalmol*. 2023; 16 (2): 293–300. DOI: 10.18240/ijo.2023.02.18.
- Aronow ME, Topham AK, Singh AD. Uveal Melanoma: 5-Year Update on Incidence, Treatment, and Survival (SEER 1973–2013). *Ocul Oncol Pathol*. 2018; 4 (3): 145–51. DOI: 10.1159/000480640.
- Gonsalves CF, Adamo RD, Eschelmann DJ. Locoregional therapies for the treatment of uveal melanoma hepatic metastases. *Semin Intervent Radiol*. 2020; 37 (5): 508–17. DOI: 10.1055/s-0040-1720948.
- Sajan A, Fordyce S, Sideris A, Liou C, Toor Z, Filtes J, et al. Minimally invasive treatment options for hepatic uveal melanoma metastases. *Diagnostics (Basel)*. 2023; 13 (11): 1836. DOI: 10.3390/diagnostics13111836.
- Karivedu V, Eldessouki I, Taftaf A, Zhu Z, Makramalla A, Karim NA. Nivolumab and ipilimumab in the treatment of metastatic uveal melanoma: a single-center experience. *Case Rep Oncol Med*.

- 2019; 2019: 3560640. DOI: 10.1155/2019/3560640.
7. Назарова В. В., Орлова К. В., Утяшев И. А., Яровой А. А., Яровая В. А., Маркина И. Г. и др. Комбинированная иммунотерапия при метастатической увеальной меланоме. Опыт одного центра. Эффективная фармакотерапия. 2023; 19 (16): 64–71.
 8. Weber JS. Immunotherapy complete response data suggest metastatic melanoma cures. 2018 Aug 09. Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/900259?form=fpf>.
 9. Van Cutsem E, Paccard C, Chiron M, Tabernero J. Impact of Prior Bevacizumab Treatment on VEGF-A and PlGF Levels and Outcome Following Second-Line Aflibercept Treatment: Biomarker Post Hoc Analysis of the VELOUR Trial. *Clin Cancer Res.* 2020; 26 (3): 717–25. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1985.

References

1. Carle X, Gastaud L, Salleron J, Tardy MP, Caujolle JP, Thyss A, et al. Optimizing the treatment of liver metastases from uveal melanomas with transarterial chemoembolization using melphalan and calibrated microspheres. *Bull Cancer.* 2020; 107 (12): 1274–83. DOI: 10.1016/j.bulcan.2020.09.010.
2. Tao YX, Li HW, Luo JT, Li Y, Wei WB. Regional chemotherapy for uveal melanoma liver metastases. *Int J Ophthalmol.* 2023; 16 (2): 293–300. DOI: 10.18240/ijo.2023.02.18.
3. Aronow ME, Topham AK, Singh AD. Uveal Melanoma: 5-Year Update on Incidence, Treatment, and Survival (SEER 1973-2013). *Ocul Oncol Pathol.* 2018; 4 (3): 145–51. DOI: 10.1159/000480640.
4. Gonsalves CF, Adamo RD, Eschelmann DJ. Locoregional therapies for the treatment of uveal melanoma hepatic metastases. *Semin Intervent Radiol.* 2020; 37 (5): 508–17. DOI: 10.1055/s-0040-1720948.
5. Sajjan A, Fordyce S, Sideris A, Liou C, Toor Z, Filtes J, et al. Minimally invasive treatment options for hepatic uveal melanoma metastases. *Diagnostics (Basel).* 2023; 13 (11): 1836. DOI: 10.3390/diagnostics13111836.
6. Karivedu V, Eldessouki I, Taftaf A, Zhu Z, Makramalla A, Karim NA. Nivolumab and Ipilimumab in the treatment of metastatic uveal melanoma: a single-center experience. *Case Rep Oncol Med.* 2019; 2019: 3560640. DOI: 10.1155/2019/3560640.
7. Nazarova VV, Orlova KV, Utyashev IA, Yarovoy AA, Yarovaya VA, Markina IG, et al. Combined Immunotherapy for Metastatic Uveal Melanoma. Single Centre Experience. *Effective Pharmacotherapy.* 2023; 19 (16): 64–71. Russian.
8. Weber JS. Immunotherapy complete response data suggest metastatic melanoma cures. 2018 Aug 09. Available from: <https://www.medscape.com/viewarticle/900259?form=fpf>.
9. Van Cutsem E, Paccard C, Chiron M, Tabernero J. Impact of Prior Bevacizumab Treatment on VEGF-A and PlGF Levels and Outcome Following Second-Line Aflibercept Treatment: Biomarker Post Hoc Analysis of the VELOUR Trial. *Clin Cancer Res.* 2020; 26 (3): 717–25. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-19-1985.