

**МЕТАСТАЗЫ УВЕАЛЬНОЙ МЕЛАНОМЫ В ПЕЧЕНЬ: ПАТОГЕНЕЗ,
СОВРЕМЕННЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ ОПЦИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ ЛЕЧЕНИЯ (ОБЗОР
ЛИТЕРАТУРЫ)**

Унгурян В.М.1, Назарова В.В.2, Круглов Е.А.1, Петров Л.О.3

*ОГБУЗ «Костромской клинический онкологический диспансер». Российская Федерация,
Костромская область, г. Кострома, улица Нижняя Дебря 19.*

*ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н.
Блохина» МЗ РФ, Российская Федерация, Москва, Каширское шоссе, д. 24*

*МРНЦ им. А. Ф. Цыба - филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ, Российская Федерация,
Калужская область, г. Обнинск, ул. Королёва, д. 4.*

Резюме

Увеальная меланома является наиболее распространенной первичной внутриглазной злокачественной опухолью у взрослых с частотой заболеваемости 5-7 случаев на 1 млн населения в год. Увеальная меланома имеет различные эпидемиологические, биологические и клинические особенности, включая преимущественное метастазирование в печень. Несмотря на первичное лечение у 50% пациентов развиваются отдаленные метастатические очаги, при этом в 90% случаев печень является первым и часто единственным органом для метастазирования. Диссеминация увеальной меланомы в печень связана с плохим прогнозом для жизни с медианой общей выживаемости от 6 до 12 месяцев. Лечение метастатической увеальной меланомы включает в себя системную химиотерапию, иммунотерапию и таргетную терапию. Отдельно выделяют методы локального лечения, такие как: хирургическая резекция, радиоэмболизация, химиоэмболизация, иммуноэмболизация, изолированная и чрескожная перфузия печени, а также термическая абляция. Тем не менее, на сегодняшний день, единого общепринятого алгоритма лечения больных с метастатической увеальной меланомой в печень не существует. Анализ фундаментальных исследований и понимания биологии опухоли, механизмов иммунного ответа и причин метастазирования может привести к разработке новых стратегий лечения, определяя путь к персонализированному подходу у этой категории пациентов.

Ключевые слова: увеальная меланома, метастазы, метастазы в печень, адъювантная терапия, таргетная терапия, иммунотерапия, комбинированная терапия, регионарное лечение, перфузия печени.

UVEAL MELANOMA METASTASES TO THE LIVER: PATHOGENESIS, CURRENT CLINICAL OPTIONS, AND TREATMENT OUTLOOK (LITERATURE REVIEW)

Unguryan V.M.1, Nazarova V.V.2, Kruglov E.A.1, Petrov L.O.3

1) *Regional Publicly Funded Health Care Facility « Clinical Center of Oncology in Kostroma».*

Russian Federation. Kostroma region. Nizhnyaya Debrya street 19.

2) *Federal State Budgetary Institution «N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation (N.N. Blokhin NMRCO). Russian Federation. Moscow. Kashirskoe highway 24.*

3) *A. Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center of the Ministry of Health of the Russian Federation (A. Tsyb MRRC). Russian Federation. Kaluga region. Obninsk. Korolev street 4.*

Abstract

Uveal melanoma is the most common primary intraocular malignancy in adults, with an incidence of 5-7 cases per 1 million population per year. Uveal melanoma has various epidemiological, biological, and clinical features, including preferential metastasis to the liver. Despite primary treatment, 50% of patients develop distant metastasis, with the liver being the first and often the only organ to metastasize in 90% of cases. Metastases of uveal melanoma to the liver is associated with a poor prognosis with a median overall survival of 6 to 12 months. Treatment of metastatic uveal melanoma includes systemic chemotherapy, immunotherapy and targeted therapy. Local treatment modalities include surgical resection, radioembolization, chemoembolization, immunoembolization, isolated and percutaneous hepatic perfusion, and thermal ablation. Nevertheless, to date, there is no single generally accepted algorithm for the treatment of patients with metastatic uveal melanoma to the liver. Analysis of basic research and understanding of tumor biology, immune response mechanisms and causes of metastasis may lead to the development of new treatment strategies, defining the way to a personalized approach in this category of patients.

Keywords: uveal melanoma, metastases, liver metastases, adjuvant therapy, targeted therapy, immunotherapy, combination therapy, regional treatment, hepatic perfusion.

Введение

Уvealная меланома (УМ) является наиболее распространенной первичной внутриглазной злокачественной опухолью у взрослых с частотой встречаемости до 80% случаев от всех опухолей глаза и 3–5% от всех случаев меланомы кожи (МК) [1, 2, 3]. Среднегодовая заболеваемость составляет - 5-7 случаев на 1 млн. населения в Европе и

Соединенных Штатах, 8-9 на 1 млн. населения в Австралии и остается неизменной за последние 30 лет [4, 5, 6, 7]. Предрасполагающими факторами для развития УМ являются этническая принадлежность, возраст и пол. Так, относительно низкая заболеваемость УМ отмечается в странах Африки и Азии, более высокая частота заболеваемости регистрируется у мужчин и у людей со светлым цветом глаз и светлой кожей с чувствительностью к солнечным ожогам. Более высокая заболеваемость также встречается у лиц с кожным, радужным и хориоидальным невусом, глазным или глазодермальным меланоцитозом (Невус Оты), синдромом диспластического невуса и мутацией рака молочной железы (BRCA1), ассоциированным белком 1 (BAP1) [8, 9, 10, 11, 12, 13, 14].

МК и УМ имеют одно и то же эмбриологическое происхождение, однако их эпидемиология, прогностические особенности, молекулярные характеристики, клиническое и биологическое течение различаются, поэтому лечение этих опухолей требует разных подходов [15]. Несмотря на значительное улучшение местного лечения УМ, 5-летняя выживаемость пациентов составляет - 50–70% и остается неизменной на протяжении последних десятилетий [16]. У 50% пациентов с УМ развиваются метастазы в течение пяти лет после постановки первоначального диагноза с медианой общей выживаемости (ОВ) лишь 6-12 месяцами из-за отсутствия эффективных опций лечения [17, 18]. У пациентов с метастазами в печень, независимо от используемого метода лечения, смертность по-прежнему составляет - 80% через один год и 92% через два года после постановки диагноза, причем только 1% пациентов выживают в течение 5 лет [19]. Следует отметить, что лучшая ОВ наблюдается у пациентов с экстрапеченочными метастазами или в том случае, когда печень не является первым органом метастазирования. Факторы риска метастазирования УМ являются: большой размер опухоли, тип эпителиоидных клеток, экстрасклеральное расширение, потеря хромосомы 3 и амплификация хромосомы 8q [20]. На сегодняшний день не существует стандартного алгоритма лечения пациентов с метастазами УМ в печень. Потенциальными вариантами лечения являются хирургическая резекция или другие методы локального лечения, химиотерапия, иммунотерапия и таргетная терапия [21, 22].

Понимание биологии, молекулярные и иммунобиологические характеристики опухоли имеют центральное значение для разработки новых терапевтических подходов, которые позволят улучшить результаты лечения пациентам с метастазами УМ в печень.

Молекулярные и иммунобиологические особенности первичной увеальной меланомы

Считается, что биологические, клинико-патологические характеристики, прогноз и метастатическая активность УМ и МК различаются, так МК имеет больше общего с

меланомой конъюнктивы чем с УМ [23, 24, 25] МК и конъюнктивальные меланомы имеют высокую опухолевую мутационную нагрузку, что объясняется мутагенным действием ультрафиолетового света, и наоборот, УМ имеет одну из самых низких мутационных вариаций среди из всех новообразований [26, 27].

В последнее время наблюдается значительное увеличение понимания иммунобиологии УМ, особенно в отношении цитогенетических и сигнальных путей трансдукции, участвующих в канцерогенезе и метастатическом росте [28].

Глаз обладает различными иммуносупрессивными механизмами и защитными способностями, которые предотвращают неконтролируемые воспалительные процессы и иммунный ответ, который может вызвать нарушение зрения [29]. Однако эта особенность также снижает иммунный ответ на опухолевые клетки УМ и может обеспечить механизм канцерогенеза [30]. Ограничение доступа воспалительных клеток к глазу через гемато-глазную барьер и подавление пролиферации Т-клеток дополнительно снижает иммунную активность [31]. Кроме того, возникает ингибирование NK-активности клеток, которые участвуют в механизме цитолиза опухолевых клеток, поскольку водная оболочка глаза содержит различные иммуносупрессивные и противовоспалительные цитокины, такие как: фактор ингибирования миграции макрофагов (MIF), трансформирующий фактор роста-бета (TGF- β), α -меланоцитостимулирующий гормон (β -MSH), комплементарный регуляторный белок (CRP), вазоактивный кишечный пептид (VIP) и низкую экспрессию основного комплекса гистосовместимости (MHC) [32]. Иммунные реакции на антигены также модифицируются с помощью иммуносупрессивных механизмов, таких как запрограммированный лиганд гибели клеток-1 (PD-L1) и индоламин 2,3-диоксигеназа (IDO) участвующих в защите нерегенерирующих глазных тканей [33]. Пигментные эпителиальные клетки сетчатки экспрессируют рецепторы PD-L1 и PD-L2, которые ингибируют реакцию Т-клеток и дополнительно обеспечивают иммунную защиту глаза [34]. Последние доклинические исследования показали повышение регуляции PD-L1, индуцированной интерфероном-гамма (IFN- γ) в клетках УМ, который также снижает иммунный ответ и активацию Т-клеток. Все эти процессы приводят к иммуносупрессивному воздействию на опухолевое микроокружение. Опухолевые клетки УМ адаптируются и используют противовоспалительную среду в глазу, чтобы избежать распознавания иммунной системой организма. Эта иммунологическая «привилегия» вместе с специфическим механизмом канцерогенеза УМ, приводит к устойчивой резистентности опухоли к любому терапевтическому воздействию [35, 36].

Молекулярные и иммунобиологические особенности метастазирования увеальной меланомы и печень

Печень является наиболее распространенным органом для метастазирования при различных типах злокачественных новообразований, таких как: рак желудочно-кишечного тракта, рак молочной и предстательной желез, МК, УМ, и др. [37]. [38]. Взаимодействие между иммунной системой печени и опухолевыми клетками формирует сложное микроокружение. Новые опции лечения, такие как блокада контрольных иммунных точек, значительно улучшили выживаемость пациентов с МК, однако даже в этой группе пациентов терапевтический ответ на иммунотерапию при наличии метастатических проявлений в печени менее выражен. [39]. Это связано с тем, что гепатоциты способны инактивировать Т-клетки, создавая иммунную толерантность [40, 41]. Недавние исследования показывают связь между локализацией отдаленных метастатических очагов и ОБ, выживаемостью без прогрессирования (ВБП) и скоростью ответа на иммунотерапию УМ. Показано, что ответ на иммунотерапию возможен в случае наличия метастазов в легких, коже в сравнении с метастазами в других органах, особенно в печени [42, 43].

Механизмы, участвующие в выраженной гепатофильности УМ до сих пор до конца не изучены, однако, считается, что задействованы множественные факторы. Один из предполагаемых факторов является медленное течение крови по синусоидам печени, что обеспечивает продолжительный контакт между печеночными клетками и чужеродными молекулами, что позволяет клеткам УМ захватываться в печени [44]. Дополнительным фактором в захвате клеток УМ может быть наличие повышенной молекулярной адгезии сосудистых клеток-1, присутствующей на синусоидальных эндотелиальных клетках [45]. Кроме того, высокая концентрация хемокинов в печени может приводить к захвату клеток УМ, вызывая взаимодействие с хемокиновыми рецепторами, расположенными на поверхности опухолевых клеток. Доказательством этому служит потеря хемокиновых рецепторов после попадания клеток УМ в печень [46]. Высокая частота метастазов в печени УМ может быть вызвана повышенной экспрессией с-Met, ингибитора тирозинкиназы, активируемого связыванием с рецептором печеночного фактора роста (HGF), продуцируемым в печени, который повышен в первичных клетках УМ [47]. Другой предполагаемой причиной гепатофильности УМ является наличие факторов роста в печени, таких как инсулиноподобный фактор роста-1 (IGF-1), который играет ключевую роль в генезе опухоли, стимуляции роста клеток, профилактике апоптоза и поддержании злокачественного фенотипа. IGF-1 в основном вырабатывается в печени, при этом высокая экспрессия рецептора IGF-1R была идентифицирована в образцах метастазов УМ в печени [48]. Кроме этого, наличие

интерлейкина-8 и фактора роста эндотелия сосудов в печени может способствовать ангиогенезу опухоли в печени и, следовательно, росту опухоли [49]. Специфические хромосомные и генетические аномалии, связанные с мутацией BAP1, а также моносомия 3 и полисомия 8q могут быть дополнительной причиной тропизма УМ к печени. [50].

Иммуномодулирующая особенность печени определяется ее постоянным воздействием экзогенных пищевых антигенов и аллергенов, а также эндотоксинов, полученных из кишечника. Характерная анатомия печени стимулирует как прямой, так и косвенный приток лимфоцитов и благодаря своей способности индуцировать антиген-специфическую толерантность может модулировать иммунный ответ на патогенные и опухолевые клетки. Микроокружение печени состоит из постоянных неиммунных и иммунных клеток, таких как гепатоциты, синусоидальные эндотелиальные клетки печени (LSECs), клетки Купфера (KCs), T, NK и NKT клетки, которые регулируют баланс между толерантностью и защитой от патогенов. [39, 51].

Различные популяции постоянных и транзитных лимфоцитов в печени значительно отличающиеся от тех, которые наблюдаются в других органах и тканях. Почти половина лимфоцитов печени состоит из NK-клеток. NK-клетки-резиденты печени состоят из CD49+ и Eomeshi NK-клеток, где NK-клетки Eomeshi, расположенные в синусоидальном пространстве, составляют 50% NK-клеток печени человека. Эти клетки реагируют на различные лиганды клеточной поверхности, экспрессируемые инфицированными поврежденными или опухолевыми клетками, оказывая прямую цитотоксичность, высвобождая цитотоксические гранулы, содержащие перфорин и гранзимы. Клетки NKT представляют собой важную иммуномодулирующую популяцию печени, обладают ограниченной активностью TCR и способны реагировать на липидные антигены. Однако NKT-клетки, основанные на типе активирующего сигнала, могут стимулировать воспалительные и противовоспалительные реакции, продуцируя цитокины. Предполагается, что NK-клетки контролируют метастатический рост УМ, в то время как NK-T-клетки способны подавлять цитотоксичность NK-клеток через клетки, полученные из костного мозга [52].

Учитывая свою физиологическую роль, печень постоянно подвергается воздействию антигенов и генерируется иммуносупрессивными механизмами, такими как анергия T-клеток, индукция регуляторных T-клеток и делеция антиген-специфических T-клеток [53-55]. Клетки УМ, попадая в кровоток находят дополнительную защиту в иммуномодулирующей микросреде печени. Они могут иметь сходство с другими опухолями посредством регуляции иммунного микроокружения печени, которые могут способствовать метастатическому росту, защищая опухолевые клетки от цитотоксических иммунных реакций [56]. Метастатические

клетки могут запускать специфический механизм толерантности печени для подавления системного противоопухолевого иммунитета Т-клеток. Это может объяснить, почему пациенты с метастазами в печени имеют худший ответ на иммунотерапию и более плохой результат, что делает метастазы в печени основным фактором смерти у этой категории пациентов.

Локальные методы лечения метастазов увеальной меланомы в печень

Гепатотропизм УМ способствует развитию методов печеночно-направленной терапии [57]. Хирургическая резекция является предпочтительной опцией лечения, хотя это редко возможно у пациентов с УМ из-за мультифокального поражения печени. Ретроспективный анализ хирургического лечения метастазов в печень УМ показал увеличение ОВ до 27 месяцев в случае микроскопически полной резекции R0. Длительная выживаемость коррелирует с успешной хирургической резекцией, наличием 4 и менее резецированных метастазов, отсутствием милиарных проявлений заболевания в печени и интервалом более 24 месяцев между первичной диагностикой опухоли и возникновением метастазов [58]. Хирургическая резекция печени может сочетаться с другим местным лечением, таким как трансартериальная эмболизация, селективная внутренняя лучевая терапия, изолированная химиоперфузия печени (ИХП), инфузия печеночной артерии и иммуноэмболизация [59]. Альтернативные подходы к хирургическому лечению, особенно у пациентов, которые не являются кандидатами на хирургическое вмешательство, включают радиочастотную абляцию, криотерапию и стереотаксическую лучевую терапию [60]. Другим самостоятельным методом лечения метастаз УМ в печени является трансартериальное воздействие на опухоль путем проведения: внутриартериальной химиоинфузии, иммунно- химиоэмболизации, радиоэмболизации, ИХП с открытой и эндоваскулярной техникой [61, 62, 63]. Локальная терапия обеспечивает региональную доставку высоких доз лекарств при минимизации системной токсичности. Небольшое количество исследований эффективности локальной терапии при метастазах УМ показывают некоторую клиническую пользу. Недавний мета-анализ 912 пациентов с метастазами УМ в печень показал, что ВБП была значительно выше в группе локальной химиотерапии в сравнении с химиотерапией, иммунотерапией и таргетной терапией. [64].

Лекарственная противоопухолевая терапия

Большинство пациентов с метастазами УМ в печень не являются подходящими кандидатами для локорегионального лечения, поэтому использование системной терапии является альтернативным вариантом лечения. Системная химиотерапия, принятая в лечении

МК, показала относительную неэффективность при лечении УМ с частотой объективного ответа от 0% до 15% [65, 66].

К сожалению, на сегодняшний день нет зарегистрированной эффективной адъювантной терапии, особенно для пациентов с неблагоприятными факторами прогноза и высоким риском метастазирования. Ряд исследований по изучению эффективности после первичного лечения УМ не показали увеличение ОБ [61, 67]. В настоящее время проводится клинические исследования с ингибиторами c-Met, c-Kit и HDAC, модулятором рецепторов эстрогена, алкилирующими агентами, иммунотерапией с вакцинацией дендритных клеток, ICI и anti-LAG3 с многообещающими результатами. [68]

Неудовлетворительные результаты по использованию иммунотерапии анти-PD1 препаратами в монорежиме [69, 70, 73], низкая частота объективных ответов на иммунотерапию привело к активному изучению молекул с эпигенетической регуляцией, а именно их комбинаций с препаратами анти-PD1 [74]. Комбинированный режим иммунотерапии продемонстрировал на сегодняшний день наилучшие показатели по общей выживаемости. Еще в 2018 году были представлены результаты II фазы нерандомизированного клинического исследования, проводимого испанскими исследователями по оценке комбинированной иммунотерапии. В исследование было включено 52 пациента с УМ, пролеченных с апреля 2016 года по май 2017 года. Частота объективных ответов составила 6 (12%) из 50 случаев, стабилизации заболевания удалось добиться у 26 пациентов (52%). Уровень контроля заболевания (DCR) составил 64%. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 7,06 месяцев. Нежелательные явления 3 степени были зарегистрированы у 54 % пациентов. [75] Ряд более поздних исследований по изучению комбинации ипилимумаба и ниволумаба демонстрировало медианы ОБ - 18,4 месяца и 19,1 [76], что дополнительно отмечает особую роль данной терапии среди этой группы пациентов.

Одним из новых терапевтических подходов является использование IMCgp100 [72, 77], который представлен человеческим лейкоцитарным антигеном (HLA)-A*02, и именно пациенты с этим генотипом могут получать данный вид иммунотерапии [78]. В 2021 году были представлены результаты исследования IMCgp100-202, в которое было включено 378 пациентов. Пациенты были случайным образом распределены в группу лечения тебентафуспом – IMCgp100 (252 пациента) или в контрольную группу (126 пациентов) терапии по выбору исследователя (дакарбазин, ипилимумаб, пембролизумаб). Общая выживаемость через 1 год составила 73 % в группе пациентов, которые получали тебентафусп, и 59 % в контрольной группе (отношение рисков смерти 0,51; 95 % [ДИ] 0,37–0,71; P<0,001).

Выживаемость без прогрессирования также была значительно выше в группе пациентов получающих тебентафусп, чем в контрольной группе (31% против 19% через 6 месяцев; отношение риска прогрессирования заболевания или смерти 0,73; 95% ДИ 0,58–0,94; $P=0,01$). Наиболее частыми нежелательными явлениями в группе тебентафуспа были цитокин-опосредованные нежелательные явления (из-за активации Т-клеток) и кожная токсичность, которая включала в себя сыпь (83%) и зуд (69%). Эти побочные эффекты уменьшились по частоте и степени выраженности после первых трех или четырех доз терапии и редко приводили к прекращению исследуемого лечения (2%). О случаях смерти, связанных с лечением, не сообщалось. Таким образом, 26 января 2022 г. данный препарат был одобрен FDA для использования среди пациентов с метастатической увеальной меланомой.

Другие иммунотерапевтические подходы в лечении УМ включают использование глембатумумаба ведотина (CDX-011), преимущественно экспрессированного антигена при меланоме (PRAME), инфузию аутологичных ТИЛ клеток и гена активации лимфоцитов 3 (LAG3) [79]. CDX-011 является полностью человеческим моноклональным антителом против гликопротеина «nonmetastatic B» (GPNMB), трансмембранного белка, который высоко экспрессируется в нескольких типах опухолей, включая УМ. Применение CDX-011 было изучено в исследовании фазы II, которое показало некоторую пользу в лечении метастатической УМ [80]. Относительно длительный латентный период между первоначальной диагностикой и метастатическим рецидивом при УМ подразумевает некоторую степень иммунного ответа, который может быть использован в терапевтических целях. Было проведено одnogрупповое исследование фазы II, чтобы определить, может ли перенос реактивных ТИЛ в попытке индуцировать регрессию опухоли у пациентов с метастатическим УМ [81]. Эти результаты подтверждают необходимость дальнейших исследований в области применения иммунотерапии в лечении УМ. Совершенствование Т-клеточной терапии может быть ключом к улучшению частоты клинически значимых ответов. Известно, что УМ экспрессирует белок PRAME, который тесно связан с повышенным риском метастазирования как в классе 1, так и в классе 2 УМ и является возможным показателем метастатического риска у этой категории пациентов [82, 83]. Учитывая отсутствие экспрессии на нормальных клетках, он был предложен в качестве потенциальной иммунотерапевтической мишени [84].

Результаты исследований по применению таргетной терапии УМ показали частоту ответа менее 10% [85, 86]. Большинство первичных и метастатических УМ характеризуются мутациями онкогенов GNAQ или GNA11, которые активируют путь MAPK и снижают активность эффекторов, включая MEK [87]. Высокоселективные ингибиторы MEK,

селуметиниб и траметиниб исследовались в монотерапии и комбинированной терапии без значимого увеличения ОБ [86, 88].

Перспективы лечения метастазов УМ в печень

Увеальная меланома – редкое, но серьезное онкологическое заболевание с плохой выживаемостью и большим количеством пациентов, у которых развиваются отдаленные метастазы. Иммуномодулирующие агенты, в качестве новых форм терапии, значительно улучшили лечение МК, однако из-за клинических различий и различий в молекулярной биологии эти методы не показали эффективности в лечении УМ. Лучшее понимание биологического поведения и геномных изменений УМ имеет важное значение для выявления новых терапевтических мишеней и разработки новых терапевтических стратегий.

Уже на сегодняшний день известно о прогностических группах УМ. В последних исследованиях акцент был сделан на генетических характеристиках опухолей, учитывая их роль в канцерогенезе и тот факт, что они могут прояснить поведение опухоли [89]. Анализ опухолевой ткани и определение иммунного и генетического профиля на момент постановки диагноза поможет установить потенциальные риски и подобрать наиболее эффективную адъювантную терапию. Таким образом, планирование лечения и последующего наблюдения должно быть индивидуализировано.

Отмечена особая роль в ранней диагностике первичной опухоли, однако и неправильное ведение на ранней стадии может привести к повышению риска метастазирования с возможным летальным исходом. [90] Учитывая, что возникновение системного заболевания связано с повышенной смертностью и неблагоприятным исходом, важно выявить пациентов высокого риска. Сильные прогностические генетические биомаркеры, предсказывающие развитие метастазирования, включают хромосомные aberrации, мутации ДНК и профили РНК. Возможным направлением будущих исследований может быть выявление биомаркеров, которые позволяют выбирать пациентов с более высоким риском развития метастазирования, а также тех, кто лучше всего будет реагировать на лечение.

Проведенные исследования раскрывают важную информацию о биологической особенности УМ, что позволяет разрабатывать таргетную терапию [91]. Понимание механизмов, участвующих в резистентности и побочных реакциях на лекарства, значительно улучшит терапевтические стратегии для метастатического УМ. Наблюдение в отношении биологических, клинических и генетических различий подчеркивает необходимость терапии, специально разработанной для пациентов с метастатической УМ. Современные данные свидетельствуют о том, что несколько иммунологических механизмов участвуют в

разработке, росте и распространении УМ и, таким образом, могут быть потенциальными мишенями для иммунотерапии. Крайне важно выявить наличие метастазов на ранней стадии, чтобы начать своевременное лечение. Интенсивные исследования и понимание поведения УМ позволят улучшить методы лечения, которые будут влиять на конкретные стадии развития опухоли, с индивидуальным подходом, применяемым к каждому конкретному случаю.

Открытие новых лекарственных подходов и инновационные методы локального воздействия, таких как ИХП, обеспечивают новый этап в лечении этой категории пациентов. Несмотря на относительное улучшение выживаемости при ИХП, для улучшения результатов у этих пациентов требуется комбинированный подход к терапии, включая таргетную и иммунотерапию. Будущие исследования должны оценить, как опухолевые клетки уклоняются от иммунной системы с целью разработки новых методов лечения, направленных на эти пути. Новые методы лечения также могут включать вакцинацию дендритных клеток и биоспецифические молекулы. Молекулярная терапия РНК-вакцинами, ориентированными на геномные мутации, в настоящее время исследуется в случаях МК [92]. Эти результаты могут быть экстраполированы на пациентов с УМ, что предполагает персонализированное лечение.

Выводы

УМ является редкой патологией, которая отличается иным биологическим поведением в сравнении с другими формами меланомы. УМ наиболее часто метастазирует в печень, что предопределяет разработку множества различных методов локорегионарного контроля. Несмотря на то, что достигнут значительный прогресс в понимании биологии УМ, стандартизированных подходов в лечении метастатической УМ в печень все еще не существует. Доступные варианты локального и системного лечения метастазов УМ в печень не показали значимого влияния на ОВ. Необходимы дополнительные исследования для понимания и повышения эффективности локальной, таргетной и иммунотерапии.

Список литературы

1. Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma: a summary of 84,836 cases from the past decade. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer*. 1998;83(8):1664-78.
2. Tarlan B, Kıratlı H. Uveal Melanoma: Current Trends in Diagnosis and Management. *Turkish Journal of Ophthalmology*. 2016;46(3):123-137.

3. Kaštelan S, Gverović Antunica A, Beketić-Orešković L, Bakija I, Bogadi M. Uveal melanoma: clinical features and diagnostic procedures. *Libri Oncologici*. 2017;45(2-3):81-88.
4. Virgili G, Gatta G, Ciccolallo L, Capocaccia R, Biggeri A, Crocetti E, Lutz JM, Paci E; EUROCARE Working Group. Incidence of uveal melanoma in Europe. *Ophthalmology*. 2007;114(12):2309-15.
5. Andreoli MT, Mieler WF, Leiderman YI. Epidemiological trends in uveal melanoma. *Br J Ophthalmol*. 2015;99(11):1550-3.
6. Vajdic CM, Krickler A, Giblin M, McKenzie J, Aitken J, Giles GG, Armstrong BK. Incidence of ocular melanoma in Australia from 1990 to 1998. *Int J Cancer*. 2003;105(1):117-22. doi: 10.1002/ijc.
7. Beasley AB, Preen DB, McLenachan S, Gray ES, Chen FK. Incidence and mortality of uveal melanoma in Australia (1982-2014). *Br J Ophthalmol*. 2021;bjophthalmol-2021-319700. doi: 10.1136/bjophthalmol-2021-319700.
8. 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.
9. 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.
10. Tomizuka T, Namikawa K, Higashi T. Characteristics of melanoma in Japan: a nationwide registry analysis 2011-2013. *Melanoma Res*. 2017;27(5):492-497. doi: 10.1097/CMR.0000000000000375.
11. Nayman T, Bostan C, Logan P, Burnier MN Jr. Uveal Melanoma Risk Factors: A Systematic Review of Meta-Analyses. *Curr Eye Res*. 2017 Aug;42(8):1085-1093. doi: 10.1080/02713683.2017.1297997.
12. Shah CP, Weis E, Lajous M, Shields JA, Shields CL. Intermittent and chronic ultraviolet light exposure and uveal melanoma: a meta-analysis. *Ophthalmology*. 2005;112(9):1599-607. doi: 10.1016/j.ophtha.2005.04.020.
13. Shields CL, Kaliki S, Livesey M, Walker B, Garoon R, Bucci M, Feinstein E, Pesch A, Gonzalez C, Lally SE, Mashayekhi A, Shields JA. Association of ocular and oculodermal melanocytosis with the rate of uveal melanoma metastasis: analysis of 7872 consecutive eyes. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131(8):993-1003. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2013.129.
14. Weis E, Shah CP, Lajous M, Shields JA, Shields CL. The association between host susceptibility factors and uveal melanoma: a meta-analysis. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(1):54-60. doi: 10.1001/archopht.124.1.54.

15. Jovanovic P, Mihajlovic M, Djordjevic-Jocic J, Vlajkovic S, Cekic S, Stefanovic V. Ocular melanoma: an overview of the current status. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013;6(7):1230-44.
16. Sussman TA, Funchain P, Singh A. Clinical Trials in Metastatic Uveal Melanoma: Current Status. *Ocul Oncol Pathol*. 2020;6(6):381-387. doi: 10.1159/000508383.
17. Ortega MA, Fraile-Martínez O, García-Honduvilla N, Coca S, Álvarez-Mon M, Buján J, Teus MA. Update on uveal melanoma: Translational research from biology to clinical practice (Review). *Int J Oncol*. 2020;57(6):1262-1279. doi: 10.3892/ijo.2020.5140
18. Seedor RS, Eschelmann DJ, Gonsalves CF, Adamo RD, Orloff M, Amjad A, Sharpe-Mills E, Chervoneva I, Shields CL, Shields JA, Mastrangelo MJ, Sato T. An Outcome Assessment of a Single Institution's Longitudinal Experience with Uveal Melanoma Patients with Liver Metastasis. *Cancers (Basel)*. 2020;12(1):117. doi: 10.3390/cancers12010117.
19. Diener-West M, Reynolds SM, Agugliaro DJ, Caldwell R, Cumming K, Earle JD, Hawkins BS, Hayman JA, Jaiyesimi I, Jampol LM, Kirkwood JM, Koh WJ, Robertson DM, Shaw JM, Straatsma BR, Thoma J; Collaborative Ocular Melanoma Study Group. Development of metastatic disease after enrollment in the COMS trials for treatment of choroidal melanoma: Collaborative Ocular Melanoma Study Group Report No. 26. *Arch Ophthalmol*. 2005;123(12):1639-43. doi: 10.1001/archophth.123.12.1639
20. Damato B, Eleuteri A, Taktak AF, Coupland SE. Estimating prognosis for survival after treatment of choroidal melanoma. *Prog Retin Eye Res*. 2011;30(5):285-95. doi: 10.1016/j.preteyeres.2011.05.003
21. Putzer D, Schullian P, Bale R. Locoregional ablative treatment of melanoma metastases. *Int J Hyperthermia*. 2019;36(2):59-63. doi: 10.1080/02656736.2019.1647353
22. Fong Y, Gamblin T, Han E, Lee B, Zager J, editors. *Cancer Regional Therapy: HAI, HIPEC, HILP, ILI, PIPAC and Beyond*. Cham: Springer; 2020. 488 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-030-28891-4>
23. Kaštelan S, Gverović Antunica A, Beketić Orešković L, Salopek Rabatić J, Kasun B, Bakija I. Conjunctival Melanoma - Epidemiological Trends and Features. *Pathol Oncol Res*. 2018;24(4):787-796. doi: 10.1007/s12253-018-0419-3
24. Bronkhorst IH, Vu TH, Jordanova ES, Luyten GP, Burg SH, Jager MJ. Different subsets of tumor-infiltrating lymphocytes correlate with macrophage influx and monosomy 3 in uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(9):5370-8. doi: 10.1167/iovs.11-9280.
25. Seedor RS, Orloff M, Sato T. Genetic Landscape and Emerging Therapies in Uveal Melanoma. *Cancers (Basel)*. 2021;13(21):5503. doi: 10.3390/cancers13215503

26. Jager MJ, Shields CL, Cebulla CM, Abdel-Rahman MH, Grossniklaus HE, Stern MH, Carvajal RD, Belfort RN, Jia R, Shields JA, Damato BE. Uveal melanoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2020;6(1):24. doi: 10.1038/s41572-020-0158-0
27. Guo W, Wang H, Li C. Signal pathways of melanoma and targeted therapy. *Signal Transduct Target Ther*. 2021;6(1):424. doi: 10.1038/s41392-021-00827-6
28. Amaro A, Gangemi R, Piaggio F, Angelini G, Barisione G, Ferrini S, Pfeffer U. The biology of uveal melanoma. *Cancer Metastasis Rev*. 2017;36(1):109-140. doi: 10.1007/s10555-017-9663-3
29. Oliva M, Rullan AJ, Piulats JM. Uveal melanoma as a target for immune-therapy. *Ann Transl Med*. 2016;4(9):172. doi: 10.21037/atm.2016.05.04
30. Szeligo BM, Ivey AD, Boone BA. Poor Response to Checkpoint Immunotherapy in Uveal Melanoma Highlights the Persistent Need for Innovative Regional Therapy Approaches to Manage Liver Metastases. *Cancers (Basel)*. 2021;13(14):3426. doi: 10.3390/cancers13143426
31. Teng MW, Ngiow SF, Ribas A, Smyth MJ. Classifying Cancers Based on T-cell Infiltration and PD-L1. *Cancer Res*. 2015;75(11):2139-45. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-15-0255
32. Yang W, Chen PW, Li H, Alizadeh H, Niederkorn JY. PD-L1: PD-1 interaction contributes to the functional suppression of T-cell responses to human uveal melanoma cells in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(6):2518-25. doi: 10.1167/iovs.07-1606
33. Komatsubara KM, Carvajal RD. Immunotherapy for the Treatment of Uveal Melanoma: Current Status and Emerging Therapies. *Curr Oncol Rep*. 2017;19(7):45. doi: 10.1007/s11912-017-0606-5
34. Vesely MD, Kershaw MH, Schreiber RD, Smyth MJ. Natural innate and adaptive immunity to cancer. *Annu Rev Immunol*. 2011;29:235-71. doi: 10.1146/annurev-immunol-031210-101324
35. Verbik DJ, Murray TG, Tran JM, Ksander BR. Melanomas that develop within the eye inhibit lymphocyte proliferation. *Int J Cancer*. 1997;73(4):470-8. doi: 10.1002/(sici)1097-0215(19971114)73:4<470::aid-ijc3>3.0.co;2-x
36. Vergara IA, Wilmott JS, Long GV, Scolyer RA. Genetic drivers of non-cutaneous melanomas: Challenges and opportunities in a heterogeneous landscape. *Exp Dermatol*. 2022;31(1):13-30. doi: 10.1111/exd.14287
37. Clark AM, Ma B, Taylor DL, Griffith L, Wells A. Liver metastases: Microenvironments and ex-vivo models. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2016;241(15):1639-52. doi: 10.1177/1535370216658144

38. Zhang H, Lin X, Huang Y, Wang M, Cen C, Tang S, Dique MR, Cai L, Luis MA, Smollar J, Wan Y, Cai F. Detection Methods and Clinical Applications of Circulating Tumor Cells in Breast Cancer. *Front Oncol.* 2021;11:652253. doi: 10.3389/fonc.2021.652253
39. Terai M, Mastrangleo MJ, Sato T. Immunological aspect of the liver and metastatic uveal melanoma. *Journal of cancer metastasis and treatment.* 2017;3:231-43. <http://dx.doi.org/10.20517/2394-4722.2017.39>
40. Crispe IN. Hepatic T cells and liver tolerance. *Nat Rev Immunol.* 2003;3(1):51-62. doi: 10.1038/nri981
41. Algazi AP, Tsai KK, Shoushtari AN, Munhoz RR, Eroglu Z, Piulats JM, Ott PA, Johnson DB, Hwang J, Daud AI, Sosman JA, Carvajal RD, Chmielowski B, Postow MA, Weber JS, Sullivan RJ. Clinical outcomes in metastatic uveal melanoma treated with PD-1 and PD-L1 antibodies. *Cancer.* 2016;122(21):3344-3353. doi: 10.1002/cncr.30258
42. Buder-Bakhaya K, Hassel JC. Biomarkers for Clinical Benefit of Immune Checkpoint Inhibitor Treatment-A Review From the Melanoma Perspective and Beyond. *Front Immunol.* 2018;9:1474. doi: 10.3389/fimmu.2018.01474
43. Jindal V. Role of immune checkpoint inhibitors and novel immunotherapies in uveal melanoma. *Chin Clin Oncol.* 2018;7(1):8. doi: 10.21037/cco.2018.01.05
44. Vidal-Vanaclocha F. The prometastatic microenvironment of the liver. *Cancer Microenviron.* 2008;1(1):113-29. doi: 10.1007/s12307-008-0011-6
45. Van den Eynden GG, Majeed AW, Illemann M, Vermeulen PB, Bird NC, Høyer-Hansen G, Eefsen RL, Reynolds AR, Brodt P. The multifaceted role of the microenvironment in liver metastasis: biology and clinical implications. *Cancer Res.* 2013;73(7):2031-43. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-12-3931
46. Li H, Alizadeh H, Niederkorn JY. Differential expression of chemokine receptors on uveal melanoma cells and their metastases. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49(2):636-43. doi: 10.1167/iovs.07-1035
47. Mallikarjuna K, Pushparaj V, Biswas J, Krishnakumar S. Expression of epidermal growth factor receptor, ezrin, hepatocyte growth factor, and c-Met in uveal melanoma: an immunohistochemical study. *Curr Eye Res.* 2007;32(3):281-90. doi: 10.1080/02713680601161220
48. Yoshida M, Selvan S, McCue PA, DeAngelis T, Baserga R, Fujii A, Rui H, Mastrangelo MJ, Sato T. Expression of insulin-like growth factor-1 receptor in metastatic uveal melanoma and implications for potential autocrine and paracrine tumor cell growth. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2014;27(2):297-308. doi: 10.1111/pcmr.12206

49. Zhu B, Lin N, Zhang M, Zhu Y, Cheng H, Chen S, Ling Y, Pan W, Xu R. Activated hepatic stellate cells promote angiogenesis via interleukin-8 in hepatocellular carcinoma. *J Transl Med.* 2015;13:365. doi: 10.1186/s12967-015-0730-7
50. McCarthy C, Kalirai H, Lake SL, Dodson A, Damato BE, Coupland SE. Insights into genetic alterations of liver metastases from uveal melanoma. *Pigment Cell Melanoma Res.* 2016;29(1):60-7. doi: 10.1111/pcmr.12433
51. Kim DW, Anderson J, Patel SP. Immunotherapy for uveal melanoma. *Melanoma Manag.* 2016;3(2):125-135. doi: 10.2217/mmt-2015-0006
52. Basile MS, Mazzon E, Fagone P, Longo A, Russo A, Fallico M, Bonfiglio V, Nicoletti F, Avitabile T, Reibaldi M. Immunobiology of Uveal Melanoma: State of the Art and Therapeutic Targets. *Front Oncol.* 2019;9:1145. doi: 10.3389/fonc.2019.01145
53. Zeng X, Ward SE, Zhou J, Cheng ASL. Liver Immune Microenvironment and Metastasis from Colorectal Cancer-Pathogenesis and Therapeutic Perspectives. *Cancers (Basel).* 2021;13(10):2418. doi: 10.3390/cancers13102418
54. Milette S, Sicklick JK, Lowy AM, Brodt P. Molecular Pathways: Targeting the Microenvironment of Liver Metastases. *Clin Cancer Res.* 2017;23(21):6390-6399. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-15-1636
55. Krenkel O, Tacke F. Liver macrophages in tissue homeostasis and disease. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(5):306-321. doi: 10.1038/nri.2017.11
56. Lee JC, Mehdizadeh S, Smith J, Young A, Mufazalov IA, Mowery CT, Daud A, Bluestone JA. Regulatory T cell control of systemic immunity and immunotherapy response in liver metastasis. *Sci Immunol.* 2020;5(52):eaba0759. doi: 10.1126/sciimmunol.aba0759
57. Zheng J, Irani Z, Lawrence D, Flaherty K, Arellano RS. Combined Effects of Yttrium-90 Transarterial Radioembolization around Immunotherapy for Hepatic Metastases from Uveal Melanoma: A Preliminary Retrospective Case Series. *J Vasc Interv Radiol.* 2018;29(10):1369-1375. doi: 10.1016/j.jvir.2018.04.030
58. 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
59. Rowcroft A, Loveday BPT, Thomson BNJ, Banting S, Knowles B. Systematic review of liver directed therapy for uveal melanoma hepatic metastases. *HPB (Oxford).* 2020;22(4):497-505. doi: 10.1016/j.hpb.2019.11.002

60. Fallico M, Raciti G, Longo A, Reibaldi M, Bonfiglio V, Russo A, Caltabiano R, Gattuso G, Falzone L, Avitabile T. Current molecular and clinical insights into uveal melanoma (Review). *Int J Oncol.* 2021;58(4):10. doi: 10.3892/ijo.2021.5190
61. Blum ES, Yang J, Komatsubara KM, Carvajal RD. Clinical Management of Uveal and Conjunctival Melanoma. *Oncology (Williston Park).* 2016;30(1):29-32, 34-43, 48.
62. Yang J, Manson DK, Marr BP, Carvajal RD. Treatment of uveal melanoma: where are we now? *Ther Adv Med Oncol.* 2018;10:1758834018757175. doi: 10.1177/1758834018757175
63. Ben-Shabat I, Belgrano V, Ny L, Nilsson J, Lindnér P, Olofsson Bagge R. Long-Term Follow-Up Evaluation of 68 Patients with Uveal Melanoma Liver Metastases Treated with Isolated Hepatic Perfusion. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(4):1327-34. doi: 10.1245/s10434-015-4982-5
64. Khoja L, Atenafu EG, Suciu S, Leyvraz S, Sato T, Marshall E, Keilholz U, Zimmer L, Patel SP, Piperno-Neumann S, Piulats J, Kivelä TT, Pfoehler C, Bhatia S, Huppert P, Van Iersel LBJ, De Vries IJM, Penel N, Vogl T, Cheng T, Fiorentini G, Mouriaux F, Tarhini A, Patel PM, Carvajal R, Joshua AM. Meta-analysis in metastatic uveal melanoma to determine progression free and overall survival benchmarks: an international rare cancers initiative (IRCI) ocular melanoma study. *Ann Oncol.* 2019;30(8):1370-1380. doi: 10.1093/annonc/mdz176
65. Buder K, Gesierich A, Gelbrich G, Goebeler M. Systemic treatment of metastatic uveal melanoma: review of literature and future perspectives. *Cancer Med.* 2013;2(5):674-86. doi: 10.1002/cam4.133
66. Dogrusöz M, Jager MJ, Damato B. Uveal Melanoma Treatment and Prognostication. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2017;6(2):186-196. doi: 10.22608/APO.201734
67. Vasalaki M, Fabian ID, Reddy MA, Cohen VM, Sagoo MS. Ocular oncology: advances in retinoblastoma, uveal melanoma and conjunctival melanoma. *Br Med Bull.* 2017;121(1):107-119. doi: 10.1093/bmb/ldw053
68. Mallone F, Sacchetti M, Lambiase A, Moramarco A. Molecular Insights and Emerging Strategies for Treatment of Metastatic Uveal Melanoma. *Cancers (Basel).* 2020;12(10):2761. doi: 10.3390/cancers12102761
69. Fagone P, Caltabiano R, Russo A, Lupo G, Anfuso CD, Basile MS, Longo A, Nicoletti F, De Pasquale R, Libra M, Reibaldi M. Identification of novel chemotherapeutic strategies for metastatic uveal melanoma. *Sci Rep.* 2017;7:44564. doi: 10.1038/srep44564
70. Heppt MV, Heinzerling L, Kähler KC, Forschner A, Kirchberger MC, Loquai C, Meissner M, Meier F, Terheyden P, Schell B, Herbst R, Göppner D, Kiecker F, Rafei-Shamsabadi D, Haferkamp S, Huber MA, Utikal J, Ziemer M, Bumeder I, Pfeiffer C, Schäd SG, Schmid-

- Tannwald C, Tietze JK, Eigentler TK, Berking C. Prognostic factors and outcomes in metastatic uveal melanoma treated with programmed cell death-1 or combined PD-1/cytotoxic T-lymphocyte antigen-4 inhibition. *Eur J Cancer*. 2017;82:56-65. doi: 10.1016/j.ejca.2017.05.038.
71. Amaro A, Gangemi R, Piaggio F, Angelini G, Barisione G, Ferrini S, Pfeffer U. The biology of uveal melanoma. *Cancer Metastasis Rev*. 2017;36(1):109-140. doi: 10.1007/s10555-017-9663-3
72. Kaštelan S, Antunica AG, Oresković LB, Pelčić G, Kasun E, Hat K. Immunotherapy for Uveal Melanoma - Current Knowledge and Perspectives. *Curr Med Chem*. 2020;27(8):1350-1366. doi: 10.2174/0929867326666190704141444
73. Jager MJ, Dogrusöz M, Woodman SE. Uveal Melanoma: Identifying Immunological and Chemotherapeutic Targets to Treat Metastases. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2017;6(2):179-185. doi: 10.22608/APO.201782
74. Ny L, Jespersen H, Karlsson J, Alsén S, Filges S, All-Eriksson C, Andersson B, Carneiro A, Helgadottir H, Levin M, Ljuslinder I, Olofsson Bagge R, Sah VR, Stierner U, Ståhlberg A, Ullenhag G, Nilsson LM, Nilsson JA. The PEMDAC phase 2 study of pembrolizumab and entinostat in patients with metastatic uveal melanoma. *Nat Commun*. 2021;12(1):5155. doi: 10.1038/s41467-021-25332-w
75. Piulats Rodriguez JM, De La Cruz Merino L, Espinosa E, Alonso Carrión L, Martin Algarra S, López-Castro R, Curiel García MT, Rodriguez Abreu D, Rullan Iriarte AJ, Berrocal Jaime A. Phase II multicenter, single arm, open label study of nivolumab in combination with ipilimumab in untreated patients with metastatic uveal melanoma (GEM1402.NCT02626962). *Annals of Oncology*. 2018;29:suppl 8, viii443. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy289.003>
76. Robertson AG, Shih J, Yau C, Gibb EA, Oba J, Mungall KL, et al. Integrative Analysis Identifies Four Molecular and Clinical Subsets in Uveal Melanoma. *Cancer Cell*. 2017; 32: 204–220.
77. Nathan P, Hassel JC, Rutkowski P, Baurain JF, Butler MO, Schlaak M, Sullivan RJ, Ochsenreither S, Dummer R, Kirkwood JM, Joshua AM, Sacco JJ, Shoushtari AN, Orloff M, Piulats JM, Milhem M, Salama AKS, Curti B, Demidov L, Gastaud L, Mauch C, Yushak M, Carvajal RD, Hamid O, Abdullah SE, Holland C, Goodall H, Piperno-Neumann S; IMCgp100-202 Investigators. Overall Survival Benefit with Tebentafusp in Metastatic Uveal Melanoma. *N Engl J Med*. 2021;385(13):1196-1206. doi: 10.1056/NEJMoa2103485

78. Oliva M, Rullan AJ, Piulats JM. Uveal melanoma as a target for immune-therapy. *Ann Transl Med.* 2016;4(9):172. doi: 10.21037/atm.2016.05.04
79. Gezgin G, Luk SJ, Cao J, Dogrusöz M, van der Steen DM, Hagedoorn RS, Krijgsman D, van der Velden PA, Field MG, Luyten GPM, Szuhai K, Harbour JW, Jordanova ES, Heemskerk MHM, Jager MJ. PRAME as a Potential Target for Immunotherapy in Metastatic Uveal Melanoma. *JAMA Ophthalmol.* 2017;135(6):541-549. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2017.0729
80. Hasanov M, Rioth MJ, Kendra K, Hernandez-Aya L, Joseph RW, Williamson S, Chandra S, Shirai K, Turner CD, Lewis K, Crowley E, Moscow J, Carter B, Patel S. A Phase II Study of Glematumumab Vedotin for Metastatic Uveal Melanoma. *Cancers (Basel).* 2020;12(8):2270. doi: 10.3390/cancers12082270
81. Chandran SS, Somerville RPT, Yang JC, Sherry RM, Klebanoff CA, Goff SL, Wunderlich JR, Danforth DN, Zlott D, Paria BC, Sabesan AC, Srivastava AK, Xi L, Pham TH, Raffeld M, White DE, Toomey MA, Rosenberg SA, Kammula US. Treatment of metastatic uveal melanoma with adoptive transfer of tumour-infiltrating lymphocytes: a single-centre, two-stage, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017;18(6):792-802. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30251-6
82. Lezcano C, Jungbluth AA, Nehal KS, Hollmann TJ, Busam KJ. PRAME Expression in Melanocytic Tumors. *Am J Surg Pathol.* 2018;42(11):1456-1465. doi: 10.1097/PAS.0000000000001134
83. Field MG, Durante MA, Decatur CL, Tarlan B, Oelschlager KM, Stone JF, Kuznetsov J, Bowcock AM, Kurtenbach S, Harbour JW. Epigenetic reprogramming and aberrant expression of PRAME are associated with increased metastatic risk in Class 1 and Class 2 uveal melanomas. *Oncotarget.* 2016;7(37):59209-59219. doi: 10.18632/oncotarget.10962
84. Marseglia M, Amaro A, Solari N, Gangemi R, Croce E, Tanda ET, Spagnolo F, Filaci G, Pfeffer U, Croce M. How to Make Immunotherapy an Effective Therapeutic Choice for Uveal Melanoma. *Cancers (Basel).* 2021;13(9):2043. doi: 10.3390/cancers13092043
85. Souri Z, Wierenga APA, Kroes WGM, van der Velden PA, Verdijk RM, Eikmans M, Luyten GPM, Jager MJ. LAG3 and Its Ligands Show Increased Expression in High-Risk Uveal Melanoma. *Cancers (Basel).* 2021;13(17):4445. doi: 10.3390/cancers13174445
86. Komatsubara KM, Manson DK, Carvajal RD. Selumetinib for the treatment of metastatic uveal melanoma: past and future perspectives. *Future Oncol.* 2016;12(11):1331-44. doi: 10.2217/fon-2015-0075

87. Wu MY, Lai TT, Liao WT, Li CJ. Clinicopathological and prognostic significance and molecular mechanisms governing uveal melanoma. *Ther Adv Med Oncol.* 2020;12:1758835920917566. doi: 10.1177/1758835920917566
88. Lane AM, Kim IK, Gragoudas ES. Survival Rates in Patients After Treatment for Metastasis From Uveal Melanoma. *JAMA Ophthalmol.* 2018;136(9):981-986. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2018.2466
89. Sharma A, Stei MM, Fröhlich H, Holz FG, Loeffler KU, Herwig-Carl MC. Genetic and epigenetic insights into uveal melanoma. *Clin Genet.* 2018;93(5):952-961. doi: 10.1111/cge.13136
90. Damato EM, Damato BE. Detection and time to treatment of uveal melanoma in the United Kingdom: an evaluation of 2,384 patients. *Ophthalmology.* 2012 Aug;119(8):1582-9. doi: 10.1016/j.opthta.2012.01.048
91. Yuan J, Hegde PS, Clynes R, Foukas PG, Harari A, Kleen TO, Kvistborg P, Maccalli C, Maecker HT, Page DB, Robins H, Song W, Stack EC, Wang E, Whiteside TL, Zhao Y, Zwierzina H, Butterfield LH, Fox BA. Novel technologies and emerging biomarkers for personalized cancer immunotherapy. *J Immunother Cancer.* 2016;4:3. doi: 10.1186/s40425-016-0107-3
92. Schank TE, Hassel JC. Immunotherapies for the Treatment of Uveal Melanoma-History and Future. *Cancers (Basel).* 2019;11(8):1048. doi: 10.3390/cancers11081048