

Современные тенденции в терапии увеальной меланомы: обзор проблемы

НАЗАРОВА В. В., ОРЛОВА К. В., УТЯШЕВ И. А., МАЗУРЕНКО Н. Н., ДЕМИДОВ Л. В.

Увеальная меланома – опухоль нейроэктодермального происхождения, развивающаяся из меланоцитов увеального тракта (хориоидеи, цилиарного тела, радужки). В рутинной практике врача-онколога увеальная меланома встречается нечасто. Это заболевание является редкой разновидностью меланомы, составляя приблизительно 3,5% от всех зарегистрированных случаев меланомы. Увеальная меланома отличается от меланомы кожи и меланомы слизистых как по клиническому течению (позднее метастазирование с преимущественным поражением печени), так и по молекулярно–генетическим свойствам (низкая частота мутаций в генах BRAF и NRAS, наличие мутаций в генах GNAQ и GNA11). И если в лечении метастатической меланомы кожи уже достигнуты значительные успехи, созданы и зарегистрированы ингибиторы тирозинкиназ BRAF и MEK (вемурафениб, дабрафениб, траметиниб и др.) и моноклональные антитела для блокирования CTLA-4, PD-1 и PD-L1 (ипилимумаб, ламбролизумаб, ниволумаб и др.), то для увеальной меланомы активно ведут поиск новых мишеней направленной противоопухолевой терапии.

Ключевые слова: увеальная меланома, мутации в генах GNAQ и GNA11, метастазирование, лечение.

Контактная информация:

Назарова Валерия Витальевна — врач-онколог, аспирант отделения биотерапии опухолей РОНЦ им.Н.Н. Блохина, e-mail: jezerovel@gmail.com

Орлова Кристина Вячеславовна — врач-онколог отделения биотерапии опухолей РОНЦ им.Н.Н. Блохина

Утяшев Игорь Аглымович — научный сотрудник отделения биотерапии опухолей РОНЦ им.Н.Н. Блохина

Мазуренко Наталья Николаевна — профессор, заведующая лабораторией онкогеномики РОНЦ им.Н.Н. Блохина

Демидов Лев Вадимович — профессор, заведующий отделением биотерапии опухолей РОНЦ им.Н.Н. Блохина

Current trends in treatment of uveal melanoma: an overview of the problem

Nazarova Valeriya Vitalyevna, Orlova Kristina Vyacheslavovna, Utyashev Igor Aglyamovich, Mazurenko Nataliya Nikolaevna, Demidov Lev Vadimovich

Uveal melanoma – a tumor of neuroectodermal origin that develops from melanocytes of uveal tract (choroid, ciliary body, iris). In routine practice of oncologist the uveal melanoma is uncommon disease. This disease is a rare variant of melanoma, accounting for about 3.5% of all reported cases of melanoma. Uveal melanoma differs from cutaneous melanoma and mucosal melanoma as the clinical course (later metastasis from a primary lesion of the liver), and on the molecular – biological properties (low frequency of mutations in the genes BRAF and NRAS, mutations in genes GNAQ and GNA11). And if in the treatment of metastatic melanoma has already achieved considerable success, to create and register tyrosine kinase inhibitors BRAF and MEK (vemurafenib, dabrafenib, trametinib) and monoclonal antibodies to block the receptor CTLA-4 and PD-1 protein (ipilimumab, nivolumab), for uveal melanoma are actively searching for new targets aimed anticancer therapy.

Keywords: uveal melanoma, metastasis, treatment, mutations in genes GNAQ and GNA11.

Nazarova Valeriya Vitalyevna – MD, Medical oncologist, Department of Biotherapy N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, e-mail: jezerovel@gmail.com

Orlova Kristina Vyacheslavovna – MD, Medical oncologist, Department of Biotherapy N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center

Utyashev Igor Aglyamovich – MD, Researcher, Department of Biotherapy N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center

Mazurenko Nataliya Nikolaevna – MD, PhD, Professor, Chief of Laboratory of Oncogenomis N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center

Demidov Lev Vadimovich – MD, PhD, Professor, Chief of Department of Biotherapy N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center

Таблица 1. Частота мутаций (%) GNAQ и GNA11 в увеальной меланоме

Наличие мутаций	GNAQ		GNA11	
	4 экзон (R183)	5 экзон (Q209)	4 экзон (R183)	5 экзон (Q209)
Первичная опухоль	3	45	2	32%
Метастазы	6	32	6	56,5%

Адаптирована Sisley et al. [3]

Среди злокачественных опухолей глаза меланома является самой распространенной опухолью. Меланома глаза может встречаться в защитном аппарате глазного яблока (верхнее и нижнее веки, глазница), в придаточном аппарате глаза (слезная железа, ее протоки и конъюнктивы) и в сосудистом тракте глаза. Около 97% всех глазных меланом приходится на сосудистый (увеальный) тракт глаза (передний — радужка и задний — цилиарное тело и хориоидея). Заболеваемость увеальной меланомой по данным различных авторов колеблется от 2,3 до 7 человек на 1 млн. населения [1]. По данным Бровкиной А. Ф. в России заболеваемость увеальной меланомой по обращению в различных регионах колеблется от 6,23 до 8 случаев на 1 миллион взрослого населения. Пик заболеваемости приходится на возраст 60 лет и старше [1]. К факторам риска относятся: невус хориоидеи, преорбитальный и/или орбитальный меланоз, голубой цвет радужки, 1, 2 фототипы кожи по Фицпатрику, высокая чувствительность к ультрафиолетовому излучению [1, 2]. Ультрафиолет по данным различных исследований играет более значимую роль в образовании меланомы радужки и является сомнительным фактором риска для меланомы цилиарного тела и хориоидеи [4, 10].

Увеальная меланома отличается от меланомы кожи и меланомы слизистых как по клиническому течению (позднее метастазирование с преимущественным поражением

печени), так и по молекулярно-генетическим свойствам (низкая частота встречаемости мутаций в генах BRAF и NRAS, KIT). Специфичными для увеальной меланомы являются активирующие соматические мутации в генах GNAQ и GNA11 [7, 8] (см. Табл. 1).

GNAQ и GNA11 представляют собой q класс альфа субъединицы трехсубъединичного G-протеина [5, 6]. Мутации в обоих генах являются взаимоисключающими и могут встречаться в кодоне Q 209 (5 экзон) или в кодоне R183 (4 экзон). Роль данных мутаций рассматривается в ранних этапах канцерогенеза. Мутации в генах GNAQ и GNA11 не коррелируют со стадией процесса, хромосомными нарушениями и клинически неблагоприятными признаками, а также выживаемостью [9].

В одном из исследований, проведенным в 2004 г. Michael D. и соавт.: полногеномное исследование образцов первичной опухоли, позволило разделить увеальную меланому на два класса: опухоли с неблагоприятным прогнозом (с высоким риском метастазирования) и опухоли с благоприятным прогнозом (с низким риском метастазирования) [15].

По данным исследований в образцах увеальной меланомы описаны инактивирующие соматические мутации в гене VAP1, расположенного в хромосоме 3p21. Данный вид мутаций был обнаружен в 40% случаев увеальных меланом и всегда коррелировал с плохим про-

гнозом. Обнаруженные мутации в гене SF3B1 (ген кодирующий фактор сплайсинга) коррелировали с благоприятным прогнозом. Как правило, встречается один вид мутаций, либо в гене VAP1, либо в гене SF3B1. Роль мутаций в генах VAP1, SF3B1 продолжают активно изучать [16, 21, 22, 24–26].

В образцах первичной опухоли, помимо описанных выше генетических нарушений, были выявлены хромосомные aberrации (моносомия 3 хромосомы, дисомия короткого плеча 6 хромосомы, амплификация 8 хромосомы) [17, 23, 27]. К другим неблагоприятным факторам относятся: возраст пациента (старше 60 лет), локализация опухоли в заднем увеальном тракте (хориоидея и цилиарное тело), эпителиоидноклеточный тип опухоли, внутриглазное кровоизлияние, наличие субретинальной жидкости и распространенность процесса за склеру, диаметр опухоли более 16 мм, толщина опухоли 8 мм [14, 25, 26, 27]. В.Е. Domato и соавт. разработана система индивидуального прогнозирования, в которой учитываются клинические параметры пациентов с увеальной меланомой и молекулярно-биологические свойства опухоли [28].

Таким образом, уже сейчас с помощью тонкоигольной биопсии можно выполнить анализ генетического профиля опухоли и отобрать группы пациентов с высоким риском метастазирования для наблюдения и в будущем — для планирования и назначения адьювантной терапии.

Тактика локального лечения первичной увеальной меланомы хорошо отработана. Она определяется размером, локализацией опухоли, распространенностью процесса и включает в себя применение органосохраняющих методов лечения (лучевая терапия), либо энуклеации глаза. В кооперированных рандомизированных исследованиях Collaborative ocular Melanoma study (COMS) прогноз при обоих подходах был одинаковый [28, 29, 33]. К сожалению, успех в лечении первичной увеальной меланомы не влияет на выживаемость пациентов с увеальной меланомой и основной причиной смерти таких пациентов является развитие метастатической болезни. На момент диагностирования первичной опухоли у 4% пациентов уже имеются отдаленные метастазы. 80% пациентов от момента выявления ме-

тастатической болезни умрут в течение 1 года, 92% в течение 2 лет [30, 31, 32].

Наиболее часто увеальная меланома метастазирует в печень (по данным исследований 70–90% всех случаев), легкие (29%), кости (17%), кожу (12%) и лимфатические узлы (11%). У 46% больных печень является единственным пораженным метастазами органом и только у 11% больных с метастазами печень не поражена [46]. Возможно, данную тропность клеток увеальной меланомы к гепатоцитам печени можно объяснить наличием на поверхности клеток увеальной меланомы трех видов рецепторов: IGF-1R (рецептор инсулиноподобного фактора роста), cMET (HGFR — рецептора фактора роста гепатоцитов) и рецептора хемокинов (CXCR4), основной функцией которых является контроль клеточной миграции, регулирование инвазии и пролиферации в опухолевых клетках. Эти рецепторы гиперэкспрессированы в первичной опухоли [11, 12, 13].

Как показали данные исследований, рутинные тесты, такие как оценка функции печени (печеночные трансаминазы), ультразвуковое исследование, не могут являться скрининговыми для выявления метастазов увеальной меланомы в печень. Для раннего выявления метастазов в печень необходимо проведение МРТ с внутривенным контрастированием с периодичностью 1 раз в 3–6 месяцев в течение 2–5 лет после проведенного лечения первичной опухоли (в зависимости от прогностической группы). По некоторым данным МРТ печени с в/в усилением имело преимущество даже перед ПЭТ (с ФДГ) по выявлению метастазов небольшого размера [34, 35].

Адьювантную терапию при увеальной меланоме продолжают активно изучать. В исследовании, проведенном в институте Curie, Франция: 348 больных рандомизировали в две группы: дакарбазин или наблюдение. Общая десятилетняя выживаемость не отличалась (53% в контроле, 62% в терапевтической группе). При анализе подгрупп наблюдали тенденцию к увеличению выживаемости в группе дакарбазина ($p=0,05$) у пациентов с опухолями толщиной более 15 мм. (38% против 52% в течение 10 лет). Это подразумевает то, что адьювантная терапия при увеальной меланоме может иметь преимущество у больных с плохим прогнозом [38, 62].

Проведено два нерандомизированных клинических исследования с группой исторического контроля пациентов, которые не показали преимуществ ни от применения внутриаортального введения фотемустина, ни от использования низких доз интерферона-альфа [36, 37]. В настоящее время проводится несколько крупных рандомизированных исследований по адьювантному применению при увеальной меланоме мультикиназных ингибиторов: сунитиниба, кризотиниба (ингибитор cMET) [58, 61, NCT02223819, NCT02068586]. Интересными могут стать результаты, полученные в ходе исследования по адьювантному применению при увеальной меланоме анти-CTLA-4 — моноклонального антитела ипилимумаба [NCT01585194]. В данное исследование, продолжается набор пациентов только с высоким риском метастазирования, установленным на основании клинических и генетических факторов.

Высокая частота метастазирования увеальной меланомы в печень способствовала изучению и применению методов локорегионального лечения. Хирургическое лечение используют нечасто, учитывая нередко обширную распространенность метастатического процесса и, вследствие этого, невозможность проведения радикального оперативного вмешательства. За последнее время опубликованы результаты клинических исследований по хирургическому лечению метастатической увеальной меланомы, проведенных в отдельных онкологических институтах. В исследовании, проведенном на базе института Curie, Франция: из 798 пациентов с метастазами увеальной меланомы в печень 250 пациентов прооперировали. У 76 больных (29% из прооперированных) удалось выполнить визуально радикальное удаление метастазов (R0), что составило 9% от всей популяции больных с метастазами. Медиана выживаемости в группе радикально прооперированных больных (R0) составила 27 месяцев против 11 месяцев в группе нерадикально прооперированных больных [39]. При анализе этих данных следует принять во внимание также и то, что хирургическое лечение выполняли больным с благоприятным прогнозом (на основании биологических свойств первичной опухоли), объем операции был радикальным (R0). В другом одноцентровом исследовании из 73 больных с метастазами увеальной

меланомы в печень 35 пациентам были выполнены циторедуктивные операции. У прооперированных больных медиана общей продолжительности жизни составила 23 месяца, в группе неоперированных больных — 6,8 месяцев [40]. Преимущества выполнения хирургического лечения метастатической увеальной меланомы ещё предстоит определить в проспективных сравнительных исследованиях на однородных группах пациентов, сбалансированных по известным прогностическим факторам.

По данным литературы из методов локорегионального лечения активно применяют химиоэмболизацию. Одновременную инфузию химиопрепаратов вместе с эмболизацией печеночных сосудов начали применять с 80-х годов XX века. Тогда одновременное введение цисплатина и поливинилового губки вызывало клинический ответ у 46% больных ГМ, при этом медиана общей продолжительности жизни составляла 11 месяцев [41]. В опубликованном исследовании Hurrert и соавт. результаты были такими же [42]. В другом исследовании Schuster и соавт. выполнили трансартериальную химиоэмболизацию с применением фотемустина и цисплатина 25 больным с метастатической увеальной меланомой, у которых после проведения предшествующей химиотерапии отмечалось прогрессирование болезни. После лечения у 4 больных отмечали частичный ответ, а у 14 пациентов отмечали стабилизацию процесса. При этом медиана продолжительности жизни без прогрессирования составила 3 месяца, а медиана общей продолжительности жизни составила 5 месяцев [43]. Интересно отметить, что по некоторым наблюдениям ангиографические признаки метастатической опухоли (узловая или инфильтрирующая) и хромосомные нарушения (моносомия 3 хромосомы, амплификация 8 хромосомы) являются факторами прогноза у пациентов после химиоэмболизации [44]. В другом клиническом исследовании, для индукции иммунного ответа после эмболизации сосудов, химиотерапию заменили на иммунотерапию ГМ-КСФ [46, 47]. При этом частота объективных ответов составила 32% (2 ЧО, 8 ПО у 34 больных). У 32% больных отмечали стабилизацию заболевания. Медиана общей продолжительности жизни составила 14,4 месяцев. Опубликованы данные клинического исследования изоли-

рованной перфузии печени мелфаланом. Из 13 пациентов частичный ответ был получен у 7 пациентов (58%), стабилизация процесса была достигнута у 4 пациентов (33%), прогрессирование болезни у 1 пациента (8%). Срок наблюдения — 12 месяцев. Роль применения мелфалана для изолированной перфузии печени при метастатической увеальной меланоме предстоит еще изучить [52–55].

Эффективность стандартной химиотерапии при метастатических формах увеальной меланомы невысокая. В небольших пилотных исследованиях изучали комбинации химиопрепаратов: дакарбазина, фотемустина и паклитаксела треоосульфана и гемцитабина, блеомицина, винкристина, ломустина и дакарбазина. В данных исследований не было получено ни одного полного ответа. Медиана продолжительности жизни в среднем составляла от 6 до 10 месяцев [56, 57].

В качестве маркеров эффективности персонализированной противоопухолевой терапии рассматриваются мутации в генах GNAQ и GNA11. В результате этих мутаций происходит активация MAPK пути внутриклеточной передачи сигнала, что приводит к неконтролируемой пролиферации опухолевой клетки. На ASCO 2013 г. были представлены результаты клинического исследования 2 фазы по оценке эффективности селуметиниба в сравнении с темозоломидом для лечения пациентов с метастатической увеальной меланомой с мутациями в генах GNAQ и GNA11 [49].

В данном исследовании ингибитор MEK (селуметиниб) впервые продемонстрировал свою эффективность в сравнении со стандартной химиотерапией (темозоломидом). Медиана времени до прогрессирования в группе пациентов, получающих селуметиниб, составила 4 месяца, в группе пациентов, получающих темозоломид, 1 месяц [49]. Селуметиниб — стал первым таргетным препаратом, который показал клиническую эффективность в лечении метастатической увеальной меланомы. Однако уже в 2014 году появились данные о том, что преимуществ в общей продолжительности жизни в группе пациентов, получающих селуметиниб, не было. Медиана общей продолжительности жизни в группе селуметиниба составила 11,8 мес в сравнении с группой пациентов, получающих стандартную химиотерапию,

9,1 мес, соответственно. Также была зарегистрирована высокая токсичность селуметиниба: 37% пациентов потребовалась однократная редукция дозы [52]. Первые успехи и неудачи в лечении ингибиторами MEK являются лишь началом для их активного изучения.

Роль генетических изменений (мутаций и амплификаций) в гене KIT при увеальных меланоммах продолжают активно изучать. Мутации в гене KIT являются активирующими и приводят к пролиферации опухолевых клеток, встречаются приблизительно у 11% пациентов с увеальной меланомой [20]. По данным клинического исследования, проведенного Penel и соавт.: 13 пациентов с метастатической увеальной меланомой получали иматиниб в высокой дозе (800 мг/сут), но противоопухолевый ответ на терапию достигнут не был. Медиана общей продолжительности жизни составила 10,8 месяцев [18]. По данным другого клинического исследования Hofmann и соавт., в котором участвовали 12 пациентов с повышенным уровнем экспрессии KIT, пациенты получали иматиниб в дозе 600 мг/сут, только у одного пациента на фоне терапии была достигнута стабилизация опухолевого процесса, при этом медиана общей продолжительности жизни составила 7,8 мес [19]. На основании данных вышеперечисленных исследований был сделан вывод об отсутствии эффективности применения иматиниба в монорежиме у пациентов с увеальной меланомой. Однако в данных исследованиях изучали экспрессию гена, но не изучали мутации и амплификации в гене KIT. Иматиниб может стать эффективным таргетным препаратом при метастатической увеальной меланоме в случае выявления в опухоли мутаций и амплификаций в гене KIT.

Для терапии метастатической увеальной меланомы также изучаются аналоги соматостатина, такие как пасиреотид, который соединяется с множественными рецепторами соматостатина, а также понижает уровень IGF-1R. Пасиреотид обладает ингибирующим эффектом на пролиферативную активность и дифференцировку клеток увеальной меланомы [60]. В настоящее время проводят клиническое исследование II фазы, в котором рассматривается действие пасиреотида в комбинации с ингибиторами m-TOR — эверолимусом при метастатической увеальной меланоме (NCT 01252251).

Активными, в патогенезе увеальной меланомы, оказываются и другие пути внутриклеточной передачи сигнала, к примеру Р1ЗК/АКТ. Р1ЗК—фосфатидилинозитол-3-киназа, которая является активатором реакции фосфорилирования. Продуктом фосфорилирования является Р1Р3 (фосфатидилинозитол-3-фосфат), который в свою очередь активирует АКТ, активирующей рост и пролиферацию опухолевых клеток. Соответственно Р1ЗК/АКТ-путь это ещё одна мишень для таргетной терапии [62].

Актуальным вопросом терапии метастатической увеальной меланомы является применение блокаторов иммунологического надзора: анти-СТЛА-4 моноклональных антител. В настоящий момент проводят рандомизированные клинические исследования для определения эффективности ипилимумаба при метастатической увеальной меланоме. Уже опубликованы данные клинического исследования, проведённого на базе четырёх крупнейших клиник США и Европы, в котором участвовали 34 пациента с метастатической увеальной меланомой. Оценивали эффективность и токсичность ипилимумаба в дозе 3 мг/кг. У 46% пациентов на 12 неделе отмечалась стабилизация процесса. Полученные результаты послужили началом проведения более крупных рандомизированных исследований [66].

Описанные в данном обзоре методы терапии увеальной меланомы доказывают актуальность поиска новых мишеней для системной терапии. Однако до внедрения эффективных таргетных препаратов пройдёт ещё немало лет. При этом, опираясь на собственный опыт лечения таких пациентов, можно говорить о том, что временной фактор оказывается очень важным. Так как нередко течение метастатической болезни оказывается стремительным. Медиана общей продолжительности жизни пациентов с метастатической увеальной меланомой по данным различных исследований колеблется от 3,7 до 24 месяцев [1]. В отсутствие высокоэффективных методов лечения диссеминированной увеальной меланомы, подбор терапии для каждого конкретного пациента основывается на индивидуальном опыте отдельных специалистов-онкологов. И, несмотря на клинические и биологические отличия кожной и увеальной меланомы опухолей между собой, сегодня у пациентов с метастатической увеальной меланомой применяют те же режимы и схемы химиотерапии, как и при лечении пациентов с метастатической меланомой кожи. При этом вопрос об эффективной химиотерапии метастатической увеальной меланомы по-прежнему остается открытым.

Литература

1. Singh AD, Turell ME, Topham AK. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology* 2011; 118:1881–1885; Epub 2011/06/28.
2. Gallanger R. P., Elwood J. M., Rootman (1985). Risk factors for ocular melanoma Western Canadian Melanoma Study, *Natl cancer Inst*, Vol 74, 775–778.
3. Sisley K., Rennie IG, Parsons MA, et al. Abnormalities of chromosomes 3 and 8 in posterior uveal melanoma correlate with prognosis, *Genes Chromosomes Cancer*, 1997, 22–28.
4. Shah CP, Weis E, Lajous M, et al. Intermittent and chronic ultraviolet light exposure and uveal melanoma: a meta-analysis. *Ophthalmology* 2005; 112:1599–1607; Epub 2005/07/30.
5. Zuidervaart W, van Nieuwpoort F, Stark M, et al. Activation of the MAPK pathway is a common event in uveal melanomas although it rarely occurs through mutation of BRAF or RAS. *Br J Cancer* 2005; 92:2032–2038; Epub 2005/06/02.
6. Van Raamsdonk CD, Griewank KG, Crosby MB, et al. Mutations in GNA11 in uveal melanoma. *N Engl J Med* 2010 [Epub 2010/11/19].
7. Van Raamsdonk CD, Bezrookove V, Green G, et al. Frequent somatic mutations of GNAQ in uveal melanoma and blue naevi. *Nature* 2009; 457:599–602; Epub 2008/12/17.
8. Van Raamsdonk CD, Griewank KG, Crosby MB, et al. Mutations in GNA11 in uveal melanoma. *N Engl J Med* 2010 [Epub 2010/11/19].
9. Bauer J, Kilic E, Vaarwater J, et al. Oncogenic GNAQ mutations are not correlated with disease-free survival in uveal melanoma. *Br J Cancer* 2009; 101:813–815; Epub 2009/08/06.
10. Singh AD, Rennie IG, Seregard S, et al. Sunlight exposure and pathogenesis of uveal melanoma. *Survey Ophthalmol* 2004; 49:419–428; Epub 2004/07/03.

11. All-Ericsson C, Girnita L, Seregard S, et al. Insulin-like growth factor-1 receptor in uveal melanoma: a predictor for metastatic disease and a potential therapeutic target. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43:1–8; Epub 2002/01/05.
12. Economou MA, All-Ericsson C, Bykov V, et al. Receptors for the liver synthesized growth factors IGF-1 and HGF/SF in uveal melanoma: intercorrelation and prognostic implications. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46:4372–4375; Epub 2005/11/24.
13. 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; 32:281–290; Epub 2007/04/25.
14. Petrausch U, Martus P, Tonnie H, et al. Significance of gene expression analysis in uveal melanoma in comparison to standard risk factors for risk assessment of subsequent metastases. *Eye (Lond)* 2008; 22:997–1007.
15. Onken MD, Worley LA, Ehlers JP, Harbour JW. Gene expression profiling in uveal melanoma reveals two molecular classes and predicts metastatic death. *Cancer Res* 2004; 64:7205–7209; Epub 2004/10/20.
16. Harbour JW, Onken MD, Roberson ED, et al. Frequent mutation of BAP1 in metastasizing uveal melanomas. *Science* 2010; 330:1410–1413; Epub 2010/11/06.
17. Prescher G, Bornfeld N, Becher R. Nonrandom chromosomal abnormalities in primary uveal melanoma. *J Natl Cancer Institute* 1990; 82:1765–1769.
18. Penel N, Delcambre C, Durando X, et al. O-Mel-Inib: a Cancero-pole Nord-Ouest multicenterphase II trial of high-dose imatinib mesylate in metastatic uveal melanoma. *Investig New Drugs* 2008; 26:561–565; Epub 2008/06/14.
19. Hofmann UB, Kauczok-Vetter CS, Houben R, Becker JC. Overexpression of the KIT/SCF in uveal melanoma does not translate into clinical efficacy of imatinib mesylate. *Clin Cancer Res* 2009; 15:324–329; Epub 2009/01/02.
20. Wallender et al. *Mod Pathol*. 2011 Aug; 24 (8):1031–5.
21. Damato B, Dopierala JA, Coupland SE. Genotypic profiling of 452 choroidal melanomas with multiplex ligation-dependent probe amplification. *Clin Cancer Res* 2010; 16:6083–6092; Epub 2010/10/27.
22. Petrausch U, Martus P, Tonnie H, et al. Significance of gene expression analysis in uveal melanoma in comparison to standard risk factors for risk assessment of subsequent metastases. *Eye (Lond)* 2008; 22:997–1007.
23. Tschentscher F, Husing J, Holter T, et al. Tumor classification based on gene expression profiling shows that uveal melanomas with and without monosomy 3 represent two distinct entities. *Cancer Res* 2003; 63:2578–2584; Epub 2003/05/17.
24. Onken MD, Worley LA, Harbour JW. Association between gene expression profile, proliferation and metastasis in uveal melanoma. *Curr Eye Res* 2010; 35:857–863; Epub 2010/08/28.
25. Shields CL, Ganguly A, Bianciotto CG, et al. Prognosis of uveal melanoma in 500 cases using genetic testing of fine-needle aspiration biopsy specimens. *Ophthalmology* 2011; 118:396–401; Epub 2010/09/28.
26. Onken MD, Ehlers JP, Worley LA, et al. Functional gene expression analysis uncovers phenotypic switch in aggressive uveal melanomas. *Cancer Res* 2006; 66:4602–4609; Epub 2006/05/03.
27. Scholes AG, Damato BE, Nunn J, et al. Monosomy 3 in uveal melanoma: correlation with clinical and histologic predictors of survival. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44:1008–1011; Epub 2003/02/26.
28. Damato B, Eleuteri A, Taktak AF, Coupland SE. Estimating prognosis for survival after treatment of choroidal melanoma. *Progress in retinal and eye research* 2011; 30:285–295; Epub 2011/06/11.
29. Caujolle JP, Mammar H, Chamorey E, et al. Proton beam radiotherapy for uveal melanomas at nice teaching hospital: 16 years' experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010; 78:98–103; Epub 2009/11/17.
30. Desjardins L, Lumbroso-Le Rouic L, Levy-Gabriel C, et al. Treatment of uveal melanoma by accelerated proton beam. *Develop Ophthalmol* 2012; 49:41–57; Epub 2011/11/02.
31. Damato B, Eleuteri A, Taktak AF, Coupland SE. Estimating prognosis for survival after treatment of choroidal melanoma. *Progress in retinal and eye research* 2011; 30:285–295; Epub 2011/06/11.
32. Diener-West M, Reynolds SM, Agugliaro DJ, et al. 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; 123:1639–1643; Epub 2005/12/14.
33. Augsburger JJ, Correa ZM, Shaikh AH. Effectiveness of treatments for metastatic uveal

- melanoma. *Am J Ophthalmol* 2009; 148:119–127; Epub 2009/04/21.
34. Orcurto V, Denys A, Voelter V, et al. 18F-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* 2011 [Epub 2011/10/27].
 35. Servois V, Mariani P, Malhaire C, et al. Preoperative staging of liver metastases from uveal melanoma by magnetic resonance imaging (MRI) and fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET). *Eur J Surg Oncol* 2010; 36:189–194; Epub 2009/09/25.
 36. Lane AM, Egan KM, Harmon D, et al. Adjuvant interferon therapy for patients with uveal melanoma at high risk of metastasis. *Ophthalmology* 2009; 116:2206–2212; Epub 2009/09/12.
 37. Voelter V, Schalenbourg A, Pampallona S, et al. Adjuvant intra-arterial hepatic fotemustine for high-risk uveal melanoma patients. *Melanoma Res* 2008; 18:220–224; Epub 2008/05/15.
 38. Kivela T, Eskelin S, Kujala E. Metastatic uveal melanoma. *Int Ophthalmol Clin* 2006; 46:133–149; Epub 2005/12/21.
 39. Mariani P, Piperno-Neumann S, Servois V, et al. Surgical management of liver metastases from uveal melanoma: 16 years' experience at the Institut Curie. *Eur J Surg Oncol* 2009; 35:1192–1197; Epub 2009/03/31.
 40. Frenkel S, Nir I, Hendler K, et al. Long-term survival of uveal melanoma patients after surgery for liver metastases. *Br J Ophthalmol* 2009; 93:1042–1046; Epub 2009/05/12.
 41. Mavligit GM, Charnsangavej C, Carrasco CH, et al. Regression of ocular melanoma metastatic to the liver after hepatic arterial chemoembolization with cisplatin and polyvinyl sponge. *J Am Med Assoc* 1988; 260:974–976.
 42. Huppert PE, Fierlbeck G, Pereira P, et al. Transarterial chemoembolization of liver metastases in patients with uveal melanoma. *Eur J Radiol* 2010; 74: e38–44; Epub 2009/05/27.
 43. Schuster R, Lindner M, Wacker F, et al. Transarterial chemoembolization of liver metastases from uveal melanoma after failure of systemic therapy: toxicity and outcome. *Melanoma Res* 2010; 20:191–196; Epub 2010/03/26.
 44. Dayani PN, Gould JE, Brown DB, et al. Hepatic metastasis from uveal melanoma: angiographic pattern predictive of survival after hepatic arterial chemoembolization. *Arch Ophthalmol* 2009; 127:628–632; Epub 2009/05/13.
 45. Vogl T, Eichler K, Zangos S, et al. Preliminary experience with transarterial chemoembolization (TACE) in liver metastases of uveal malignant melanoma: local tumor control and survival. *J Cancer Res Clin Oncol* 2007; 133:177–184; Epub 2006/10/06.
 46. Sato T, Eschelmann DJ, Gonsalves CF, et al. Immunoembolization of malignant liver tumors, including uveal melanoma, using granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *J Clin Oncol* 2008; 26:5436–5442; Epub 2008/10/08.
 47. Yamamoto A, Chervoneva I, Sullivan KL, et al. High-dose immunoembolization: survival benefit in patients with hepatic metastases from uveal melanoma. *Radiology* 2009; 252:290–298; Epub 2009/06/30.
 48. Fiorentini G, Aliberti C, Del Conte A, et al. Intra-arterial hepatic chemoembolization (TACE) of liver metastases from ocular melanoma with slow-release irinotecan-eluting beads. Early results of a phase II clinical study. *In Vivo* 2009; 23:131–137; Epub 2009/04/17.
 49. Richard D, Carvajal et al. Phase II study of selumetinib versus temozolomide in Gnaq/Gna11 mutant uveal melanoma *Clin Oncol* 31, 2013 (suppl; abstr CRA9003)
 50. Kennedy AS, Nutting C, Jakobs T, et al. A first report of radioembolization for hepatic metastases from ocular melanoma. *Cancer Invest* 2009; 27:682–690; Epub 2009/02/17.
 51. Gonsalves CF, Eschelmann DJ, Sullivan KL, et al. Radioembolization as salvage therapy for hepatic metastasis of uveal melanoma: a single-institution experience. *Am J Roentgenol* 2011; 196:468–473; Epub 2011/01/25.
 52. Richard D, Carvajal et al. effect of selumetinib vs chemotherapy on progression-free survival in uveal melanoma: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014 jun 18, 311 (23):2397–405. Doi: 10/1001/jama.2014.6096.
 53. Phase I study of hepatic arterial melphalan infusion and hepatic venous hemofiltration using percutaneously placed catheters in patients with unresectable hepatic malignancies. *J Clin Oncol* 2005; 23:3465–3474; Epub 2005/05/24.
 54. Pingpank JF, Hughes MS, Faries MB, et al. A phase III random assignment trials comparing percutaneous hepatic perfusion with melphalan

- (PHP-mel) to standard of care for patients with hepatic metastases from metastatic ocular or cutaneous melanoma. *J Clin Oncol* 2010; 28 (suppl; abstr LBA8512):18s.
55. Bedikian AY, Legha SS, Mavligit G, et al. Treatment of uveal melanoma metastatic to the liver: a review of the M. D. Anderson Cancer Center experience and prognostic factors. *Cancer* 1995; 76:1665–1670.
56. Pons F, Plana M, Caminal JM, et al. Metastatic uveal melanoma: is there a role for conventional chemotherapy? A single center study based on 58 patients. *Melanoma Res* 2011; 21:217–222; Epub 2011/04/07.
57. Schmittel A, Schmidt-Hieber M, Martus P, et al. A randomized phase II trial of gemcitabine plus treosulfan versus treosulfan alone in patients with metastatic uveal melanoma. *Ann Oncol* 2006; 17:1826–1829; Epub 2006/09/15.
58. Chan KR, Gundala S, Laudadio M, et al. A pilot study using sunitinib malate as therapy in patients with stage IV uveal melanoma. *J Clin Oncol* 2008; 26.
59. Kimple AJ, Bosch DE, Giguere PM, Siderovski DP. Regulators of G-protein signaling and their Galpha substrates: promises and challenges in their use as drug discovery targets. *Pharmacol Rev* 2011; 63:728–749; Epub 2011/07/09.
60. Ardjomand N, Schaffler G, Radner H, El-Shabrawi Y. Expression of somatostatin receptors in uveal melanomas. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44:980–987; Epub 2003/02/26.
61. Van Der Velden PA, De Lange M, Da Silva CG, et al. C–Met signaling and preclinical analysis of Crizotinib in uveal melanoma. *Acta Ophthalmol* 2011; 89.
62. Leyvraz S, Keilholz U. Ocular melanoma: what's new? *Curr Opin Oncol* 2012; 24 (2):162–169.