

ОБЗОР ВОЗМОЖНОСТЕЙ РЕГИОНАРНОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАЗОВ МЕЛАНОМЫ ХОРИОИДЕИ В ПЕЧЕНИ

Мартынков Д.В.¹, Косырев В.Ю.¹

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, e-mail: wwwmart@rambler.ru

Меланома хориоидеи - наиболее распространенная первичная злокачественная внутриглазная опухоль у взрослых. Несмотря на хорошо отработанную тактику лечения первичного очага, данный тип опухоли в большом проценте случаев дает отдаленные метастазы. Лечение таких пациентов требует комплексного подхода, включающего системное воздействие. В настоящее время в России и во всем мире идет активное внедрение локорегионального лечения при изолированном метастатическом поражении печени. Регионарные методики заключаются во введении препаратов различных классов непосредственно в печень. Этот способ доставки имеет преимущества в том, что происходит лечение как клинически и рентгенографически явных опухолей, так и тех, которые клинически не проявляются (микрочастотные метастазы), в то время как нежелательная системная токсичность ограничена. Данные методы включают в себя как классические хирургические возможности, так и радиочастотную абляцию, печеночную артериальную инфузию, химиоэмболизацию, иммуноэмболизацию, радиоэмболизацию и изолированную перфузию печени в разных вариантах. Печеночная трансартериальная химиоэмболизация - еще один метод, обычно используемый для доставки высоких доз химиопрепаратов непосредственно к опухоли печени, обеспечивает увеличение времени воздействия препарата и выборочную ишемию части печени.

Ключевые слова: увеальная меланома, хориоидея, метастазы, печень, химиоэмболизация.

REVIEW OF POSSIBILITIES OF REGIONAL TREATMENT OF METASTASES OF OCULAR MELANOMA IN THE LIVER

Martynkov D.V.¹, Kosyrev V.Y.¹

¹Federal State Budgetary Institution "N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology" of the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, e-mail: wwwmart@rambler.ru

Choroidal melanoma is the most common primary malignant intraocular tumor in adults. Despite the well-established tactics of treatment of the primary lesion, this type of tumor in a large percentage of cases gives distant metastases. Treatment of these patients requires an integrated approach that includes systemic exposure. Currently, in Russia and around the world, an active applying of locoregional treatment in case of isolated metastatic liver damage is underway. Regional techniques consist in the introduction of drugs of various classes directly into the liver. This delivery method has the advantage of treating both clinically and radiographically obvious tumors as well as those that do not manifest clinically (micrometastases), while unwanted systemic toxicity is limited. These methods include both classic surgical capabilities and radiofrequency ablation, hepatic arterial infusion, chemoembolization, immunoembolization, radioembolization, and isolated liver perfusion in various ways. Hepatic transarterial chemoembolization, method commonly used to deliver high doses of chemotherapy drugs directly to a liver tumor, provides an increase in drug exposure time and selective ischemia of a part of the liver.

Keywords: uveal melanoma, choroid, metastases, liver, chemoembolization.

Меланома хориоидеи - наиболее распространенная первичная злокачественная внутриглазная опухоль у взрослых. Несмотря на хорошо отработанную тактику лечения первичного очага, данный тип опухоли в большом проценте случаев дает отдаленные метастазы. Меланома хориоидеи - опухоль нейроэктодермального происхождения, развивается из меланоцитов увеального тракта (включает хориоидею, цилиарное тело, радужку). Заболеваемость в России составляет от 6,23 до 8 случаев на 1 миллион взрослого населения [1]. По данным множества авторов, в мире данный показатель колеблется от 2,3 до 7 человек на 1 млн населения [2]. Среди пациентов с увеальной меланомой, у которых

развиваются метастазы, печень является основной мишенью (не менее 90% случаев), и у половины больных она остается единственным местом метастазирования. На поверхности клеток увеальной меланомы можно выделить три вида рецепторов: IGF-1R (рецептор инсулиноподобного фактора роста), cMET (HGFR - рецептора фактора роста гепатоцитов) и рецептора хемокинов (CXCR4). Их наличием можно объяснить тропность клеток увеальной меланомы к гепатоцитам печени. Основная функция данных рецепторов - контроль клеточной миграции, регулирование инвазии и пролиферации в опухолевых клетках. В первичной опухоли отмечается их гиперэкспрессия. Также наиболее часто поражаются легкие (до 17-29%), кости (до 15%), структуры головного мозга, подкожные ткани, брюшная полость и другие внутренние органы. По литературным данным, после развития в печени метастазов выживаемость составляет от 2 до 9 мес. [3; 4].

При проведении генетического анализа образцов первичной опухоли было выделено два типа увеальной меланомы: с высоким риском метастазирования и неблагоприятным прогнозом, а также с низким риском метастазирования и благоприятным прогнозом. В образцах увеальной меланомы после исследований в гене, расположенном в хромосоме 3p21 (BAP1), были описаны инактивирующие соматические мутации. Данный вид мутаций всегда коррелировал с плохим прогнозом и был обнаружен в 40% случаев. С благоприятным прогнозом коррелировали мутации в гене, кодирующем фактор сплайсинга (SF3B1). Также, помимо описанных выше генетических нарушений, были выявлены хромосомные aberrации в генах GNAQ и GNA11. Таким образом, анализ генетического профиля опухоли можно выполнить с помощью тонкоигольной биопсии и выделить группу пациентов с высоким риском метастазирования для наблюдения, а также для планирования и выбора адъювантной терапии [5].

Цель исследования. Для лечения пациентов с метастазами меланомы хориоидеи требуется комплексный подход с включением системного воздействия. Клиническое течение болезни у большинства пациентов с метастазами чаще определяется контролем опухолей в печени. Анализ данных по использованию различных методов локорегионарного воздействия позволит выбрать наиболее адекватный у данной сложной группы больных.

Методом выбора при изолированном единичном метастатическом поражении печени является резекция, которая позволяет достичь медианы общей выживаемости до 40 мес. [6]. В настоящее время нет данных о рандомизированных контролируемых исследованиях для точного позиционирования роли хирургии в лечении метастазов меланомы в печени. Существующие данные в основном состоят из ретроспективных серий из отдельных учреждений. В основном группа наблюдения состоит из 25-45 больных, медиана общей выживаемости которых 14-39 месяцев. Однако более 2/3 из общего числа пациентов с

метастазами меланомы глаза не подлежат хирургическому лечению. Следует обратить внимание на данные Mariani P. из института Кюри, в котором резекции печени подверглись 255 из 798 пациентов. Медиана общей выживаемости у них - 14 месяцев по сравнению с 8 месяцами у другой группы, получавшей системную полихимиотерапию. 5-летняя общая выживаемость составила 7%. Также наблюдалось, что R0 резекции были связаны с более длительной общей выживаемостью, чем R1 или R2, поэтому авторы рекомендуют тщательный отбор пациентов для хирургического вмешательства [7]. В связи с особенностями хирургической техники, а также из-за высокой злокачественности меланомы хориоидеи после операции часто наблюдались рецидивы - до 75%. Данных об использовании радиочастотной абляции немного, часто этот метод используют совместно с хирургическим. Он позволяет при минимальной инвазивности достичь местного контроля 85-95%. Однако возможности ограничены размерами, количеством и месторасположением опухолевых очагов. Опыт хирурга и точность наведения являются ключевыми [8].

Варианты лечения метастазов в печени меланомы хориоидеи включают системное и регионарное воздействие. В составе системной терапии возможно использование различных комбинаций химиоиммунопрепаратов. Однако, вследствие высокой первичной и вторичной лекарственной устойчивости опухолевых клеток, химиотерапия имеет ограниченную эффективность. Для метастазов меланомы хориоидеи, в отличие от кожной меланомы, пока еще не выработаны режимы адекватного системного лекарственного воздействия. А для пациентов с высоким риском развития метастазов отсутствует эффективная адъювантная терапия. В настоящее время во всем мире и в России, вследствие плохих результатов системного лечения, продолжается поиск альтернативных методов терапии, в том числе анализ возможностей локорегионарного лечения при изолированном метастатическом поражении печени. Регионарные методики заключаются во введении препаратов различных классов непосредственно в печень. Этот способ доставки имеет преимущества в том, что происходит лечение как клинически и рентгенографически явных опухолей, так и тех, которые клинически не проявляются (микрочастоты), в то время как нежелательная системная токсичность ограничена. Данные методы включают в себя печеночную артериальную инфузию, химиоэмболизацию, иммуноэмболизацию, радиоэмболизацию и изолированную перфузию печени в разных вариантах. Постепенный переход к регионарным минимально инвазивным методам снизил осложнения, связанные с этими процедурами, и расширил область и частоту их применения.

При внутривенной интраартериальной химиотерапии катетеры вводятся в печеночную артерию либо хирургически через гастродуоденальную артерию, либо чрескожно через бедренную артерию. В среднем пациенты получают от 3 до 4 курсов через

временные катетеры или 8 курсов через имплантируемые катетеры. Наиболее широко используемым препаратом в этих исследованиях был фотемустин, хотя были также испытаны мелфалан и цисплатин. Фотемустин - это алкилирующий агент с коротким периодом полураспада и высокой экстракцией при первом прохождении, что приводит к печеночной концентрации от 8 до 47 раз выше по сравнению с другими тканями. Этот препарат был исследован в лечении метастатической сосудистой меланомы на основе его эффективности в лечении метастатической кожной меланомы. Общий процент ответивших колебался от 16% до 36%, а медиана общей выживаемости составляла от 9 до 21 месяца [9; 10].

Еще одним регионарным методом лечения метастазов в печени является изолированная перфузия печени с химиопрепаратами в открытом хирургическом либо чрескожном варианте. Для изолированной печеночной перфузии сосудистая сеть печени изолируется, что позволяет доставить высокие дозы химиопрепаратов непосредственно в орган. Предпочтительными для этого метода являются алкилирующие химиопрепараты, так как они эффективны относительно короткое время экспозиции и имеют выраженное отношение доза-реакция. Общий уровень ответа опухоли довольно высок - в пределах от 33% до 62%, медиана общей выживаемости - от 10 до 12 месяцев [11; 12]. Изолированная перфузия печени в открытом хирургическом варианте является сложным однократным оперативным вмешательством, которое занимает от 7 до 8 часов, связано со значительным уровнем осложнений и требует длительного пребывания в стационаре (10-11 дней), чаще в специализированных центрах используется чрескожный рентгенхирургический доступ.

Чрескожная печеночная изолированная перфузия была разработана в качестве более простого и с возможностью многократного использования метода. Он основан на использовании двухбаллонного катетера, размещаемого в нижней полой вене для изоляции венозного оттока крови от печени, который затем фильтруют экстракорпорально перед возвращением в большой круг кровообращения. В рандомизированном контролируемом исследовании третьей фазы сравнивалась эффективность использования повторяющихся чрескожных изолированных перфузий печени с мелфаланом через каждые 4-8 недель с моделью лучшей альтернативной помощи у больных с неоперабельными метастазами меланомы хориоидеи в печени. Медиана безрецидивной выживаемости, первичная конечная точка исследования, была значительно увеличена при изолированной перфузии (8,1 против 1,6 месяца с лучшей альтернативной помощью; HR = 0,34; P <.0001). Медиана общей выживаемости существенно не отличались между группами (11,4 месяца в сравнении с 9,9 месяца соответственно, p = 0,982) [13].

Печеночная трансартериальная химиоэмболизация - еще один метод регионарного

воздействия, при котором непосредственно к опухоли печени доставляются высокие дозы химиопрепаратов, а за счет введения эмболизирующих частиц обеспечивается выборочная ишемия необходимого отдела печени, воздействие препарата увеличивается во времени. Кровоток в опухоли снижается, ведь основные источники кровоснабжения новообразований печени преимущественно исходят из бассейна печеночной артерии. Концентрация химиопрепарата в области воздействия достигается бóльшая, чем при системной химиотерапии при одновременном снижении системной токсичности. Длительное время данная методика была использована для лечения метастазов в печени увеальной меланомы, а первые сообщения об использовании трансартериальной химиоэмболизации для контроля метастатического процесса в печени появляются в 1986 году.

В 1986 году Carrasco С. с коллегами опубликовали результаты трансартериальной химиоэмболизации для контроля роста метастазов меланомы хориоидеи в печени (вводился цисплатин и частицы поливинилового спирта). Два пациента достигли безрецидивной выживаемости 6 и 19 месяцев, при значительной регрессии метастазов [14].

Mavligit G. с соавторами в 1988 году показали результаты при проведении химиоэмболизации в большей серии пациентов ($n = 30$). Общий ответ после лечения составил 46%; полный ответ наблюдался у одного пациента (3%), а у 13 больных (43%) – частичный ответ. Медиана общей выживаемости была 11 месяцев. Отреагировавшие на лечение пациенты показали 14-месячную (диапазон от 9 до 54 месяцев) медиану общей выживаемости по сравнению с 6-месячной (диапазон от 2 до 19 месяцев) медианой общей выживаемости для пациентов, которые не ответили на лечение [15].

В исследовании Bedikian А. приведено сравнение системной терапии, внутриартериальной химиоинфузии и химиоэмболизации у 201 больного с метастазами увеальной меланомы в печени. После химиоэмболизации был достигнут уровень ответа на лечение в 36%, в то время как при системном воздействии менее 1%. Хотя разница не была статистически значимой для двух групп пациентов (медиана: 6,0 против 5,0 месяцев, $p = 0,2$), у пациентов, получивших эффект после химиоэмболизации, общая выживаемость была значительно больше, чем у пациентов, которые не среагировали на регионарное воздействие (медиана: 14,5 против 5,0 месяцев; $p = 0,003$), или у пациентов, которые получали внутривенную системную химиотерапию (медиана: 14,5 в сравнении 5,0 месяцев; $p = 0,003$). Авторы показали эффективность химиоэмболизации по сравнению с другими методами лечения. Они предлагают использование данной методики как основной для пациентов с метастазами в печени меланомы хориоидеи [16].

Трансартериальная химиоэмболизация (ТАСЕ) обычно проводится с использованием ряда различных химиотерапевтических агентов, в том числе фотемустина, 1,3-бис (2-

хлорэтил)-1-нитрозомочевины и цисплатина, карбоплатина с последующим введением эмболизирующего агента. В этих исследованиях в целом уровень ответов составил от 0% до 39%, а медиана общей выживаемости колебалась от 5,0 до 8,9 месяца. Степень поражения печени является ключевым прогностическим фактором у больных, леченных TACE. Gupta S. с коллегами наблюдали медиану общей выживаемости 14,0 месяцев у пациентов с $\leq 25\%$ поражения печени, 5,1 месяца у больных с $> 25\%$ до 50% поражения, 5,5 месяцев у пациентов с $> 50\%$ до 75% поражения, и 2,4 месяца у больных с поражением $> 75\%$.

Также оценивалось влияние особенностей расположения и кровоснабжения опухолей на ОВ. Результаты показали большую ОВ у пациентов с более компактно расположенными очагами (медиана: 12,7 месяца), чем с рассеянными множественными узлами (медиана: 3,7 месяца) [17; 18].

В 2007 году Vogl T. и соавторы провели анализ лечения 12 пациентов с метастазами увеальной меланомы в печени с помощью трансартериальной химиоэмболизации. Они оценили эффективность при использовании комбинации митомидина 10 мг/м^2 , липиодола (с контролем его распространения и накопления в печени) и рассасывающихся микросфер. Пациенты с гиперваскуляризированными опухолями, у которых отмечено значительное поглощение липиодола, достигли частичной ремиссии ($n = 3$) или стабилизации заболевания ($n = 5$). А у пациентов с относительно гиповаскулярными опухолями и минимальным поглощением липиодола чаще было выявлено прогрессирование заболевания ($n = 4$). Кроме того, медиана общей выживаемости у пациентов с частичным ответом после проведения химиоэмболизации была значительно больше, чем у тех, кто не ответил на лечение (медиана 21 против 16,5 месяцев соответственно, $p < 0,01$) [19].

По данным российских авторов, у 67,7% пациентов с метастазами увеальной меланомы в печени после проведения трансартериальной химиоэмболизации наблюдался локальный ответ в виде стабилизации или уменьшения опухолевых узлов. Диапазон времени наблюдения за пациентами после проведенной химиоэмболизации был от 2 до 60 месяцев. Медиана составила 10 мес. Общая выживаемость у пациентов данной группы: 1-летняя $51,0\% \pm 9,5$; 2-летняя $34,0\% \pm 15,2$ (по Kaplan-Meier). Медиана выживаемости – 12,9 месяца [20].

Встречаются в литературе данные о 5-летнем наблюдении за пациентами с изолированным поражением печени метастазами меланомы хориоидеи после проведенного регионарного лечения с использованием метода трансартериальной химиоэмболизации [21].

В процессе данного лечебного воздействия выделяют несколько этапов. Первый – катетеризация магистральных артерий. Производится пункция чаще всего бедренной артерии справа, однако возможны варианты. При технических сложностях или особенностях

сосудистой анатомии возможен доступ через левую бедренную артерию или через подмышечные артерии. Устанавливается интродьюсер для облегчения манипулирования катетерами, в том числе микрокатетером. Из-за разнообразия типов расположения и деления сосудов могут использоваться катетеры разных типов, с вариациями конфигураций кончиков, уровнями жесткости, с разными типами проводников. Для суперселективного доступа используются микрокатетеры толщиной до 1 миллиметра. При проведении диагностического этапа выполняется прямая мезентерикопортография, а при необходимости исследуются и другие сосуды. Определяются нюансы сосудистой анатомии, кровоснабжения печени, расположение и особенности питания опухолевых узлов. Кончик катетера или, при необходимости суперселективного воздействия, микрокатетера устанавливается в бассейне артерии, питающей опухолевые узлы. Производится уточняющая диагностическая ангиография.

При адекватном позиционировании и сформированном плане воздействия выполняется введение заранее подготовленной химиоэмболизирующей смеси. Для химиоэмболизации метастазов увеальной меланомы в печени используется широкий спектр препаратов: доксорубицин, цисплатин, карбоплатин, митомин С, гемзар, фотемустин, липиодол, насыщаемые микросферы, желатиновая губка и другие. В варианте использования липиодола производится его смешивание с химиопрепаратом и подготовка к введению незамедлительно. При использовании насыщаемых микросфер в течение 30-90 мин происходит проникновение через их оболочку разведенного химиопрепарата, после этого они готовы к использованию. Под контролем рентгенотелевидения производится аккуратная инфузия смеси в компрометированные артерии. По окончании выполняется контрольная ангиография, удаляется катетер и интродьюсер, накладывается давящая повязка на 1 сутки.

Также в артерии, питающие опухолевые узлы, могут вводиться другие вещества. Отдельно выделяют иммуноэмболизацию и радиоэмболизацию.

Иммуноэмболизация представляет собой инфузию иммуностимулятора в печеночную артерию с последующей эмболизацией. Местная стимуляция иммунной системы может привести к развитию системного иммунного ответа против опухолевых клеток, которые могут подавить рост опухолей. Гранулоцито-макрофагальный колониестимулирующий фактор представляет собой гликопротеин, секретируемый иммунными клетками (активированные Т-клетки), который стимулирует макрофаги, увеличивает продукцию миелоидных клеток, увеличивает цитотоксичность моноцитов по отношению к линии опухолевых клеток, способствует созреванию дендритных клеток. Поэтому была высказана гипотеза, что введение внутриартериально его эмульсии с липиодолом будет производить условия, стимулирующие иммунный ответ и противоопухолевую активность.

Радиоэмболизация с помощью иттрия-90 была использована с переменным успехом для лечения пациентов с метастазами в печени увеальной меланомы.

Заключение. Таким образом, химиоэмболизация - это инновационный метод лечения злокачественных новообразований различных локализаций, сочетающий в себе эмболизацию питающей опухоль артерии эмболизирующим материалом с одновременным введением противоопухолевого препарата. Преимущества химиоэмболизации в качестве регионарной терапии: длительное воздействие высокой концентрации химиопрепарата, дополнительное влияние эмболизата (ишемия, противоопухолевое воздействие) и отсутствие системных токсических эффектов. Химиоэмболизация может выполняться практически всем пациентам с изолированным поражением печени метастазами увеальной меланомы (иногда при наличии незначительного количества стабилизированных внепеченочных метастазов). Объем поражения печени не должен превышать 75%, функция печени не должна быть значительно скомпрометирована. Основным противопоказанием является наличие тромбоза воротной вены и/или ее ветвей, значительное ухудшение функции печени, желтуха различного генеза.

Список литературы

1. Бровкина А.Ф. Современные аспекты лечения меланом хориоидеи: проблемы, дискуссионные вопросы // Вестник офтальмологии. 2006. № 1. С.13-16.
2. Singh A.D., Turell M.E., Topham A.K. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology*. 2011. Vol. 118. P. 1881–1885. DOI: 10.1016/j.ophtha.2011.01.040.
3. Sato T. Locoregional management of hepatic metastasis from primary uveal melanoma. *SeminOncol*. 2010. Vol. 37. No. 2. P. 127–138. DOI: 10.1053/j.seminoncol.2010.03.014.
4. Spagnolo F., Caltabiano G., Queirolo P. Uveal melanoma. *Cancer Treat Rev*. 2012. Vol. 38. No. 5. P. 549–553. DOI: 10.1016/j.ctrv.2012.01.002.
5. Мазуренко Н.Н., Цыганова И.В., Назарова В.В., Утяшев И.А., Орлова К.В., Понкратова Д.А., Мартынков Д.В., Демидов Л.В. Молекулярно-генетическая гетерогенность меланомы глаза // Успехи молекулярной онкологии. 2018. № 5 (3). С. 51-63.
6. Groeschl R.T., Nachmany I., Steel J.L., Reddy S.K., Glazer E.S., de Jong M.C., Pawlik T.M., Geller D.A., Tsung A., Marsh J.W., Clary B.M., Curley S.A., Gamblin T.C. Hepatectomy for noncolorectal non-neuroendocrine metastatic cancer: a multi-institutional analysis. *J Am Coll Surg*. 2012. Vol. 214. P. 769-777. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2011.12.048.
7. Mariani P., Piperno-Neumann S., Servois V., Berry M.G., Dorval T., Plancher C., Couturier J., Levy-Gabriel C., Lumbroso-Le Rouic L., Desjardins L., Salmon R.J. Surgical management of

liver metastases from uveal melanoma: 16 years' experience at the Institut Curie. *Eur J Surg Oncol.* 2009. Vol. 35. P. 1192-1197. DOI: 10.1016/j.ejso.2009.02.016.

8. Долгушин Б.И., Косырев В.Ю., Виршке Э.Р., Шолохов В.Н., Мартынков Д.В. Роль радиочастотной термодеструкции в современной стратегии лечения больных злокачественными опухолями печени. Обзор литературы // *Анналы хирургической гепатологии.* 2018. № 23 (2). С. 11-25. DOI:10.16931/1995-5464.2018211-25.

9. Farolfi A., Ridolfi L., Guidoboni M., Milandri C., Calzolari F., Scarpi E., Amadori D., Ridolfi R. Liver metastases from melanoma: hepatic intra-arterial chemotherapy. A retrospective study. *J Chemother.* 2011. Vol. 23. P. 300-305.

10. Peters S., Voelter V., Zografos L., Pampallona S., Popescu R., Gillet M., Bosshard W., Fiorentini G., Lotem M., Weitzen R., Keilholz U., Humblet Y., Piperno-Neumann S., Stupp R., Leyvraz S. Intra-arterial hepatic fotemustine for the treatment of liver metastases from uveal melanoma: experience in 101 patients. *Ann Oncol.* 2006. Vol. 17. P. 578-583.

11. Alexander H.R., Libutti S.K., Pingpank J.F., Steinberg S.M., Bartlett D.L., Helsabeck C., Beresneva T. Hyperthermic isolated hepatic perfusion using melphalan for patients with ocular melanoma metastatic to liver. *Clin Cancer Res.* 2003. Vol 9. P. 6343-6349.

12. Van Iersel L.B., Hoekman E.J., Gelderblom H., Vahrmeijer A.L., van Persijn van Meerten E.L., Tijn F.G., Hartgrink H.H., Kuppen P.J., Nortier J.W., Tollenaar R.A., van de Velde C.J. Isolated hepatic perfusion with 200 mg melphalan for advanced noncolorectal liver metastases. *Ann Surg Oncol.* 2008. Vol. 15. P. 1891-1988. DOI: 10.1245/s10434-008-9881-6.

13. Pingpank J.F., Hughes M., Alexander H.R. Percutaneous hepatic perfusion (PHP) vs. best alternative care for patients with melanoma liver metastases: efficacy update of the phase 3 trial (NCT00324727). *Eur J Cancer.* 2011. Vol. 47 (suppl 1). P. 653. Abstract 9304.

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

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

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

17. Ahrar J., Gupta S., Ensor J., Ahrar K., Madoff D.C., Wallace M.J., Murthy R., Tam A., Hwu P., Bedikian A.Y. Response, survival, and prognostic factors after hepatic arterial

chemoembolization in patients with liver metastases from cutaneous melanoma. *Cancer Invest.* 2011. Vol. 29. P. 49-55. DOI: 10.3109/07357907.2010.535052.

18. Gupta S., Bedikian A.Y., Ahrar J., Ensor J., Ahrar K., Madoff D.C., Wallace M.J., Murthy R., Tam A., Hwu P. Hepatic artery chemoembolization in patients with ocular melanoma metastatic to the liver: response, survival, and prognostic factors. *Am J Clin Oncol.* 2010. Vol. 33. P. 474-480. DOI: 10.1097/COC.0b013e3181b4b065.

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

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

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