

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-131-137>



# Циркулирующая опухолевая ДНК. Современные представления о возможности использования при увеальной меланоме

А.М. Богатырев<sup>1</sup>✉, Е.Е. Гришина<sup>1</sup>, А.Р. Зарецкий<sup>2</sup>, П.И. Семенихина<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, ул. Щепкина, д. 61/2, Москва, 129110, Россия

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117997, Россия

*Меланома сосудистой оболочки — это самая распространенная и крайне злокачественная внутриглазная опухоль в связи со склонностью к гематогенному метастазированию. В подавляющем большинстве случаев поражается печень. Метастазы при увеальной меланоме (УМ) развиваются у половины пациентов в среднем в течение 4,4 года после проведенного лечения. В настоящее время появляются единичные препараты, которые могут применяться для адъювантной терапии метастатической УМ, однако эти препараты показывают ограниченную эффективность. До сих пор единственным радикальным методом лечения метастатической болезни при УМ является хирургическое разрушение единичных метастазов в печени. В обзоре рассмотрена возможность определения циркулирующей опухолевой ДНК как высокоспецифичного, чувствительного, доступного и неинвазивного метода диагностики и мониторинга лечения онкологических заболеваний. Циркулирующая опухолевая ДНК может являться одним из прогностических признаков УМ, что помогает сформировать группы высокого риска раннего метастазирования для персонализированного подхода к частоте проведения лучевых методов диагностики и выявления единичных метастазов в печени. При появлении эффективных методов системной лекарственной терапии метастатической УМ циркулирующая опухолевая ДНК может применяться для контроля эффективности лечения. Исследование циркулирующей ДНК позволяет также определять мутационные особенности первичной опухоли, что в свою очередь может быть использовано для дифференциальной диагностики первичной УМ и других опухолей сосудистой оболочки, в том числе метастазов кожной меланомы в хориоидею. В обзоре рассматривается возможность использования циркулирующей опухолевой ДНК при УМ в качестве прогностического фактора и диагностического инструмента, а также метода оценки эффективности проводимой терапии метастатической УМ.*

**Ключевые слова:** увеальная меланома; опухолевая ДНК; лекарственная терапия; метастазы; лечение увеальной меланомы

**Конфликт интересов:** отсутствует.

**Прозрачность финансовой деятельности:** никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах или методах.

**Для цитирования:** Богатырев А.М., Гришина Е.Е., Зарецкий А.Р., Семенихина П.И. Циркулирующая опухолевая ДНК. Современные представления о возможности использования при увеальной меланоме. Российский офтальмологический журнал. 2025; 18 (1):131-7. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-131-137>

# Circulating tumor DNA. Modern views about the possibility of use in uveal melanoma

Aleksandr M. Bogatyrev<sup>1</sup>✉, Elena E. Grishina<sup>1</sup>, Andrey R. Zaretsky<sup>2</sup>, Polina I. Semenikhina<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), 61/2, Shchepkina St., Moscow, 129110, Russia

<sup>2</sup> N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia  
bogatyrev1994@mail.ru

*Choroidal melanoma is the most common and highly malignant intraocular tumor due to its tendency to hematogenous metastasis. In the vast majority of cases, the liver is affected. Metastases in uveal melanoma (UM) develop in half of patients on average within 4.4 years after treatment. Currently, single drugs are appearing that can be used for adjuvant therapy of metastatic UM, but these drugs show limited efficacy. Until now, the only radical method of treating metastatic disease in UM is surgical destruction of single metastases in the liver. The review considers the possibility of determining circulating tumor DNA as a highly specific, sensitive, accessible and non-invasive method for diagnosing and monitoring the treatment of oncological diseases. Circulating tumor DNA can be one of the prognostic signs of UM, which helps to form high-risk groups of early metastasis for a personalized approach to the frequency of radiation diagnostic methods and detection of single metastases in the liver. With the emergence of effective methods of systemic drug therapy for metastatic UM, circulating tumor DNA can be used to monitor the effectiveness of treatment. The study of circulating DNA also allows us to determine the mutational features of the primary tumor, which in turn can be used for the differential diagnosis of primary UM and other tumors of the choroid, including metastases of cutaneous melanoma to the choroid. The review considers the possibility of using circulating tumor DNA in UM as a prognostic factor and diagnostic tool, as well as a method for assessing the effectiveness of therapy for metastatic UM.*

**Keywords:** uveal melanoma; tumor DNA; drug therapy; metastases; treatment of uveal melanoma

**Conflict of interest:** there is no conflict of interest.

**Financial disclosure:** no author has a financial or property interest in any material or method mentioned.

**For citation:** Bogatyrev A.M., Grishina E.E., Zaretsky A.R., Semenikhina P.I. Circulating tumor DNA. Modern views about the possibility of use in uveal melanoma. Russian ophthalmological journal. 2025; 18 (1): 131-7 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2025-18-1-131-137>

Уvealная меланома (УМ) — это опухоль нейроэктодермального происхождения, развивающаяся из меланоцитов увеального тракта (хориоидеи, цилиарного тела, радужки) [1]. В 90 % случаев УМ развивается в хориоидее [2]. Реже меланома сосудистой оболочки встречается в цилиарном теле и радужке.

На начальных этапах меланома хориоидеи не вызывает специфических симптомов, чаще всего выявляется случайно при рутинном офтальмологическом обследовании. На запущенных стадиях меланома хориоидеи может проявляться снижением зрения, выпадением полей зрения и в редких случаях — повышением внутриглазного давления [3]. УМ является крайне злокачественной опухолью, которая склонна к раннему гематогенному метастазированию. На момент постановки диагноза у 4 % пациентов выявляются метастазы [4]. У 50 % пациентов метастазы УМ развиваются в течение 2,4–4,4 года после постановки диагноза и проведения лечения [5–8].

Несмотря на развитие методов лечения первичной опухоли, пятилетняя выживаемость за последние 30 лет при меланоме хориоидеи не изменилась [9]. Метастазы меланомы хориоидеи могут развиваться даже при маленьких опухолях [7].

По данным A. Malcles и соавт. [10], даже при опухолях толщиной до 3 мм и диаметром до 9 мм в 10 % случаев возможно появление метастазов. Важнейшее значение имеет ранняя диагностика УМ. Рост размера опухоли на 1 мм увеличивает риск развития метастазов более чем на 6 % и дости-

гает 50 % при больших размерах опухоли [11]. Метастазы меланомы хориоидеи чаще всего развиваются в печени (93 %), легких (24 %) и костях (16 %) [12]. В диагностике метастазов меланомы хориоидеи в печень могут применяться различные методы лучевой диагностики [13]. Однако оптимальным методом следует признать магниторезонансную томографию (МРТ) с гепатотропным контрастом [14].

В настоящее время не существует адъювантной системной терапии для предотвращения развития метастазов УМ. Описанные в литературе результаты рандомизированных и нерандомизированных исследований применения адъювантной лекарственной терапии не показывают эффективности [15].

Метастазы УМ приводят к летальному исходу у 80 % пациентов в течение года, у 92 % пациентов — в течение 2 лет [16]. Средняя продолжительность жизни больных УМ с метастазами в печень составляет 4–15 мес. [17]. Несмотря на накопленный опыт применения различных методов лечения метастазов УМ в печени, до сих пор самым эффективным остается хирургическая резекция одиночных метастазов [18]. Ключевое значение имеет формирование групп пациентов с высоким риском метастазирования меланомы хориоидеи для своевременного выявления единичных метастазов и их локального разрушения. К факторам плохого прогноза относится возраст старше 60 лет, большой размер опухоли, мужской пол, наличие меланоза, экстрасклеральный рост [19].

В последнее время все больше внимания уделяется генетическим особенностям УМ для определения прогноза [20].

Генетическое тестирование 80 образцов УМ, проведенное в различных медицинских центрах США, выполненное 52 исследователями, позволило сформировать 4 группы пациентов с различным прогнозом в зависимости от хромосомных и генетических нарушений в опухоли: 1-я группа с наиболее благоприятным прогнозом с дисомией хромосомы 3 и мутацией в гене *EIF1AX*; 2-я группа с менее благоприятным прогнозом с дисомией хромосомы 3 и мутацией в гене *SF3B1*; 3-я группа с неблагоприятным прогнозом с моносомией хромосомы 3 и мутацией в гене-онкосупрессоре *BAP-1* и 4-я группа с наиболее неблагоприятным прогнозом, с моносомией хромосомы 3, мутацией *BAP-1* и амплификацией 8q [21]. В.А. Яровая и соавт. [22] провели исследование 58 пациентов с УМ и оценили использование прогностических молекулярно-генетических тестов. Показана возможность цитогенетического (моносомия хромосомы 3, абберация хромосомы 8), мутационного (определение мутаций в генах *EIF1AX*, *SF3B1*, *BAP1*) и экспрессионного метода (экспрессия гена *PRAME*) для определения прогноза у больных УМ. Неблагоприятный прогноз ассоциирован с моносомией хромосомы 3, амплификацией 8q, мутацией гена-супрессора *BAP-1*, высокой экспрессией гена *PRAME*. Однако авторы выявили несоответствие прогноза при использовании различных методов и их результатов для определения прогностических факторов. Необходимо отметить, что сами по себе неблагоприятные факторы могут не приводить к ухудшению прогноза, важно выделять именно сочетание неблагоприятных факторов, их синергическое влияние [23].

В одном из исследований показано, что генетические факторы могут иметь большее значение для определения прогноза у пациентов с УМ, чем классические прогностические факторы [24].

Молекулярно-генетическое исследование подразумевает забор материала непосредственно из опухоли с помощью тонкоигольной аспирационной биопсии (ТИАБ), т. е. инвазивной методики [25]. Отношение к ТИАБ внутриглазных опухолей неоднозначное. Одни авторы считают, что ТИАБ — это отработанный и относительно безопасный метод забора материала для генетического исследования [26, 27]. Однако эта процедура может сопровождаться осложнениями. В числе наиболее часто встречающихся осложнений — инфекционно-воспалительные, отслойка сетчатки, выход опухоли по раневому каналу [28, 29].

В последнее время особое внимание уделяется поиску неинвазивных (без травматизации опухоли) прогностических маркеров в периферической крови [30].

Существуют различные серологические опухолевые маркеры прогноза УМ. К ним относится повышение аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), щелочной фосфатазы (ЩФ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и билирубина, связанные с поражением печени; белок S100 $\beta$  (высокоспецифичный маркер меланомы кожи); белок, ингибирующий меланому (MIA); белок остеопонтин; фактор дифференцировки роста — 15 (GDF-15); биомаркеры печени: фактор роста гепатоцитов (HGF), эпидермальный фактор роста (EGF), фактор роста инсулина типа 1 (IGF-1) и их рецепторы; фактор роста эндотелия сосудов VEGF, карциноэмбриональный антиген CEACAM-1. Однако данные маркеры не являются специфичными для УМ и могут повышаться при различных онкологических и других заболеваниях [31].

Идеальный биомаркер должен иметь высокую специфичность и чувствительность, должен быть доступным и неинвазивным, стабильным и достоверным [32].

Недавно появилась новая концепция диагностики, известная как «жидкостная биопсия». В плазме крови больного злокачественной опухолью определяют циркулирующие опухолевые клетки (ЦОК), микроРНК (некодирующее семейство РНК, участвующее в сигнальном пути опухоли) и свободно циркулирующую опухолевую ДНК (цоДНК) с мутациями, характерными для данной опухоли.

В исследовании А.Ф. Бровкиной и Н.Д. Цибиковой [33] показана возможность использования микроРНК как неинвазивного маркера УМ. Экспрессии микроРНК-146a, микроРНК-155, микроРНК-223, микроРНК-126, микроРНК-27b, циркулирующих в плазме крови больных меланомой хориоидеи, могут быть использованы для подтверждения диагноза УМ даже на ранних стадиях. Выявлена высокая экспрессия микроРНК-27b при более агрессивном течении УМ. Однако микроРНК принимают участие во многих патологических процессах, поэтому не являются достаточно специфическими для меланомы хориоидеи.

По мнению А. Beasley и соавт. [34], микроРНК можно использовать в целях ранней диагностики опухоли, ЦОК помогают в определении прогноза, так как генетический профиль ЦОК полностью совпадает с генетическим профилем первичной опухоли; цоДНК используется для мониторинга раннего метастазирования и эффективности лечения.

Исследование цоДНК, как полностью специфического маркера раннего метастазирования УМ, представляет особый интерес. Набор определенных мутаций в циркулирующей опухолевой ДНК характеризует опухолевую ткань в целом, при этом данные мутации ДНК отсутствуют при других патологических состояниях, в том числе других опухолях.

В связи с этим в данном обзоре подробно рассматриваются данные литературы о цоДНК и возможности ее применения в качестве специфического, неинвазивного прогностического маркера меланомы хориоидеи.

Источники литературы, посвященные цоДНК при меланоме хориоидеи, искали в базе научной электронной библиотеки России — eLIBRARY.RU, в международной базе PubMed, а также на электронных сайтах профильных научных журналов. Нами проанализированы полнотекстовые работы, опубликованные с 2000 по 2024 г. включительно и найденные по следующим ключевым словам: меланома хориоидеи, увеальная меланома, циркулирующая опухолевая ДНК, жидкостная биопсия.

цоДНК образуется в результате апоптоза или некроза опухолевых клеток. Она может выделяться также опухолями больших размеров и нести в себе те же мутации, что и сама опухоль.

Интерес к исследованию цоДНК начал возникать еще в середине XX в., когда было установлено, что уровень цоДНК при онкологических заболеваниях значимо выше, чем у здоровых людей [35]. С. Bettgowda и соавт. [36] провели исследование цоДНК методом ПЦР у 640 пациентов с различными видами злокачественных опухолей. Повышенный уровень цоДНК выявлен у 75 % пациентов с распространенным раком поджелудочной железы, яичников, толстой кишки, мочевого пузыря, желудочно-пищеводного тракта, молочной железы, меланомой, гепатоцеллюлярным раком и опухолями головы и шеи, но менее чем у 50 % пациентов с первичными злокачественными опухолями головного мозга, почек, предстательной железы или рака щитовидной железы. В исследовании была показана также высокая чувствительность и специфичность данного метода для определения клинически значимых мутаций. Образование цоДНК отражает эволюционирующие генетические изменения всех солидных опухолей, присутствующих в любой момент времени у пациента [37].

Исследование цоДНК может предоставить важную клиническую информацию. Например, при раке толстой кишки II стадии обнаружение цоДНК после резекции свидетельствует о сохранении остаточной болезни. Это позволяет выявить пациентов с высоким риском рецидива и может быть использовано для назначения адъювантной химиотерапии [38].

Анализ цоДНК помогает в выборе тактики лечения. Так, определение в цоДНК мутации *EGFR T790M* при немелкоклеточном раке легкого позволяет использовать таргетную терапию ингибитором *EGFR* осимертинибом [39]. Уровень цоДНК при кожной меланоме довольно точно коррелирует с размером опухоли, позволяет выявить мутации в первичной опухоли, а также ранние рецидивы опухоли [40, 41]. Контроль уровня цоДНК используется при динамическом наблюдении за большими кожной меланомой. Разработаны методы формирования групп больных кожной меланомой с высоким риском прогрессирования после лечения и назначения неадъювантной и адъювантной лекарственной терапии [42].

При кожной меланоме достоверный уровень цоДНК выявляется постоянно только в случае метаболической нагрузки опухоли выше 10 единиц гликолиза и/или при размере опухоли больше 4 мм<sup>3</sup> [43]. Еще одним важным фактором обнаружения цоДНК при метастазах является их локализация. Показано, что цоДНК не выявляется при метастазах кожной меланомы в головной мозг, однако легко выявляется при метастазах в печень. Учитывая частоту метастазирования УМ в печень, можно ожидать, что исследование цоДНК у пациентов с метастатической УМ будет более чувствительным, чем при метастазах кожной меланомы [44].

При УМ более 95 % пациентов имеют взаимоисключающие драйверные мутации, определяемые в генах *GNA11 (Q209, R183)*, *GNAQ (Q209, R183)*, *PLCβ4 (D630)* или *CYSLTR2 (L129)*. В данный момент нет единого мнения о возможности использования определения цоДНК при УМ как диагностического метода.

В эксперименте на кроликах Р. Bustamante и соавт. [45] создали модель УМ *in vitro*, которая подтвердила специфичность и точность использования ПЦР для обнаружения цоДНК УМ. В экспериментальной модели УМ у кроликов уровни цоДНК в плазме и влаге передней камеры коррелировали с размером опухоли. Примечательно, что обнаружение цоДНК предшествовало клиническому выявлению внутриглазной опухоли. В ходе эксперимента были также проанализированы данные 45 пациентов (14 пациентов с первичной УМ, 16 пациентов с невусами хориоидеи и 15 здоровых пациентов из группы сравнения). Обнаружено, что цоДНК не выявляется у здоровых людей, однако цоДНК была выявлена у всех пациентов с УМ. Обнаружено также, что пациенты с УМ имели значительно более высокие уровни цоДНК, чем пациенты с невусами хориоидеи. Авторы пришли к выводу, что жидкостная биопсия особенно актуальна для диагностики УМ, так как не всегда возможно и необходимо проведение традиционной биопсии. Будучи неинвазивной, чувствительной и специфичной, методика выявления мутаций в цоДНК позволяет отслеживать прогрессирование заболевания [45].

В исследовании С.В. Саакян и соавт. [46] показана возможность использования цоДНК для дифференциальной диагностики невуса хориоидеи и меланомы хориоидеи. Из 81 пациента с меланоцитарными новообразованиями хориоидеи у 61 пациента с прогрессирующим невусом и начальной меланомой хориоидеи в плазме крови была обнаружена цоДНК с мутациями в генах *GNAQ/GNA11*. Авторы рекомендуют использовать цоДНК для скрининга больных с мелано-

цитарными опухолями с целью выявления ранних признаков малигнизации невуса. В последующих работах авторов [47] была подтверждена эффективность использования цоДНК в дифференциальной диагностике стационарных невусов, прогрессирующих невусов и начальных меланом хориоидеи. В работе были проанализированы данные 272 пациентов с меланоцитарными опухолями хориоидеи. Показана прямая зависимость частоты выявления мутаций в генах *GNAQ/GNA11* от размеров и характера опухолевого очага, который был предварительно определен с помощью ультразвукового исследования, оптической когерентной томографии (ОКТ) и ОКТ-ангиографии. Определена частота выявления мутаций при различных меланоцитарных новообразованиях хориоидеи. Гомозиготные мутации в генах *GNAQ/GNA11* выявляли только у пациентов с УМ. Частота генотипа СТ гена *ABCB1* в группе УМ значимо выше, чем в группе прогрессирующих невусов хориоидеи. Авторы рекомендуют использовать исследование цоДНК для скрининга пациентов из групп риска прогрессирования и озлокачествления невусов [47]. В последнее время появились данные об исследовании цоДНК во влаге передней камеры с диагностической целью. Показана высокая эффективность и специфичность данного метода, особенно у пациентов с УМ цилиарного тела и радужки [48]. В работе Р. Bustamante и соавт. [49] цоДНК выявлялась в 100 % случаев УМ и в 50 % случаев невусов хориоидеи. А. Beasley и соавт. [50] обнаружили цоДНК только у 26 % пациентов с УМ до начала лечения. Существует мнение, что уровень цоДНК коррелирует с объемом опухоли [51]. В работе V. Kim и соавт. [52] был проведен анализ цоДНК в малой группе пациентов (26 человек), выявлена возможность появления цоДНК в ходе органосохраняющего лечения (брахитерапии), а также корреляция цоДНК с базальным диаметром и высотой опухоли. Анализируя результаты лечения и выявления цоДНК у 69 пациентов с УМ, J. Francis и соавт. [53] отметили появление цоДНК после энуклеации у 2 из 8 больных, а на 2–3-е сутки после брахитерапии — у 11 из 35 больных.

Определение цоДНК может быть полезно для прогнозирования прогрессирования УМ. Так, цоДНК была выявлена у 21 из 135 пациентов с УМ, у 17 из которых развились отдаленные метастазы, в 10 случаях определение цоДНК на 2–10-й месяц предшествовало выявлению метастазов лучевыми методами диагностики [54, 55]. По данным J. Madic и соавт. [56], у пациентов с метастатической УМ был высокий уровень цоДНК, который напрямую коррелировал с размером метастазов в печени, что было подтверждено лучевыми методами диагностики.

Существует мнение, что МРТ — более чувствительный метод выявления метастазов, чем определение цоДНК [57]. При кожной меланоме для диагностики метастазов наиболее информативным является ПЭТ/КТ. К минусам данного лучевого исследования следует отнести высокую лучевую нагрузку и невозможность частого использования позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) в качестве скрининга. Необходимо также отметить, что, по данным зарубежных исследователей, ПЭТ/КТ является менее чувствительным методом обнаружения метастазов УМ, чем МРТ с гепатотропным контрастом [58]. В работе А. Matos и соавт. [59] показано, что МРТ печени с гепатотропным контрастом является наиболее чувствительным и специфическим методом для выявления очаговых поражений печени малых размеров.

Таким образом, самым эффективным методом для диагностики единичных метастазов УМ в печень является МРТ с гепатотропным контрастом. Для персонализированного подхода к определению частоты необходимых

МРТ-исследований нужно формировать группы риска раннего метастазирования на основании выявления цоДНК после проведенного лечения первичной опухоли.

В настоящее время появляются первые препараты для системной терапии метастатической УМ. Определение цоДНК в ходе лечения может быть использовано для оценки эффективности проводимой терапии. Снижение уровня опухолевой цоДНК должно рассматриваться как маркер положительного ответа на лекарственную терапию у пациентов с метастатической УМ [60–62].

В данный момент имеется один зарегистрированный для использования в США и Европе препарат, предназначенный для лечения метастатической УМ, — Tabentafusp. Tabentafusp — специфическая молекула Т-клеточного рецептора, нацеленная на гликопротеин 100 и CD3, одобрена для взрослых пациентов с положительным HLA-A\*02:01 и неоперабельной или метастатической УМ. Применение этого препарата увеличивает общую выживаемость в среднем на 4,7 мес среди взрослых HLA-A\*02:01-позитивных пациентов с ранее не леченной метастатической УМ [63].

Продолжаются исследования возможности применения разнообразных молекул для лечения метастатической УМ. Особый интерес вызывают исследования молекул darovasertib и crizotinib, находящиеся во второй фазе.

Darovasertib — низкомолекулярный ингибитор протеинкиназы С (PKC), мишенью которого является УМ с мутациями *GNAQ* и *GNAI1* [64]. Darovasertib показывает потенциальную активность в ингибировании новых ( $\delta$ ,  $\epsilon$ ,  $\eta$ ,  $\theta$ ) и классических ( $\alpha$ ,  $\beta$ ) изоформ протеинкиназы С. В ходе второй фазы исследований выявлено также активное ингибирование пролиферации клеток УМ и значительное снижение жизнеспособности клеток метастатической УМ [64].

Показано синергическое влияние применения darovasertib и crizotinib [65]. В данный момент эта комбинация проходит вторую фазу клинических исследований.

Таким образом, несмотря на неоднозначные результаты исследований, изучение цоДНК при УМ может иметь большое значение в клинической практике. Анализ уровня цоДНК является неинвазивным, высокоспецифичным методом, который позволяет определить мутационные особенности первичной опухоли и может быть использован для дифференциальной диагностики новообразований со судистой оболочки глаза.

Анализ цоДНК помогает сформировать группы высокого риска раннего метастазирования УМ для определения необходимой частоты лучевых методов диагностики метастазов. Хотя в настоящее время не существует эффективных методов лечения метастатической УМ, в дальнейшем, при появлении протоколов лекарственной терапии, цоДНК может использоваться как маркер успешного ответа на лечение или, наоборот, подтвердить неэффективность используемой терапии и необходимость ее смены.

#### Литература/References

1. Steeb T, Hayani KM, Forster P et al. Guidelines for uveal melanoma: a critical appraisal of systematically identified guidelines using the AGREE II and AGREE-REX instrument. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2020 Apr; 146 (4): 1079–88. doi: 10.1007/s00432-020-03141-w
2. Dogrusöz M, Jager MJ, Damato B. Uveal melanoma treatment and prognostication. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2017 Mar-Apr; 6 (2): 186–96. doi: 10.22608/APO.201734
3. Гришина Е.Е., Богатырев А.М., Лоскутов И.А. Офтальмогипертензия, ассоциированная с увеальной меланомой. Причины диагностических ошибок. *Национальный журнал Глаукома*. 2021; 20 (4): 45–9. [Grishina E.E., Bogatyrev A.M., Loskutov I.A. Ocular hypertension associated with uveal melanoma. Causes of diagnostic errors. *National journal of Glaucoma*. 2021; 20 (4): 45–9 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.53432/2078-4104-2021-20-4-45-49>

4. Finger PT, Kurli M, Reddy S, Tena LB, Pavlick AC. Whole body PET/CT for initial staging of choroidal melanoma. *Br J Ophthalmol*. 2005 Oct; 89 (10): 1270–4. doi: 10.1136/bjo.2005.069823
5. Gragoudas ES, Egan KM, Seddon JM, et al. Survival of patients with metastases from uveal melanoma. *Ophthalmology*. 1991 Mar; 98 (3): 383–9; discussion 390. doi: 10.1016/s0161-6420(91)32285-1
6. Chew AL, Spilsbury K, Isaacs TW. Survival from uveal melanoma in Western Australia 1981–2005. *Clin Exp Ophthalmol*. 2015 Jul; 43 (5): 422–8. doi: 10.1111/ceo.12490
7. Rietschel P, Panageas KS, Hanlon C, et al. Variates of survival in metastatic uveal melanoma. *J Clin Oncol*. 2005 Nov 1; 23 (31): 8076–80. doi: 10.1200/JCO.2005.02.6534
8. Diener-West M, Reynolds SM, Agugliaro DJ, et al. Screening for metastasis from choroidal melanoma: The Collaborative Ocular Melanoma Study Group Report 23. *J Clin Oncol*. 2004 Jun 15; 22 (12): 2438–44. doi: 10.1200/JCO.2004.08.194
9. Stålhammar G, Herrspiegel C. Long-term relative survival in uveal melanoma: a systematic review and meta-analysis. *Commun Med*. 2022; 2 (18). <https://doi.org/10.1038/s43856-022-00082-y>
10. Malclès A, Kivelä T, Svetlosakova Z, et al. Small metastasizing choroidal melanomas. *Acta Ophthalmol*. 2015; 93: e160–e166. <https://doi.org/10.1111/aos.12523>
11. Shields CL, Furuta M, Thangappan A, et al. Metastasis of uveal melanoma millimeter-by-millimeter in 8033 consecutive eyes. *Arch Ophthalmol*. 2009 Aug; 127 (8): 989–98. doi: 10.1001/archophthol.2009.208
12. COMS-15. Assessment of metastatic disease status at death in 435 patients with large choroidal melanoma in the Collaborative Ocular Melanoma Study (COMS): COMS report no. 15. *Arch Ophthalmol*. 2001 May; 119 (5): 670–6. doi: 10.1001/archophth.119.5.670
13. Balasubramanya R, Selvarajan SK, Cox M, et al. Imaging of ocular melanoma metastasis. *Br J Radiol*. 2016; 89: 20160092–20160092. *Br J Radiol*. 2016 Sep; 89 (1065): 20160092. doi: 10.1259/bjr.20160092
14. Гришина Е.Е., Степанова Е.А., Богатырев А.М. Диагностика метастатической увеальной меланомы. Что изменилось за 10 лет? *Альманах клинической медицины*. 2019; 47 (8): 712–20. [Grishina EE, Stepanova EA, Bogatyrev AM. Diagnosis of metastatic uveal melanoma. What has changed in 10 years? *Almanac of clinical medicine*. 2019; 47 (8): 712–20 (In Russ.)]. doi: 10.18786/2072-0505-2019-47-050
15. Triozzi PL, Singh AD. Adjuvant therapy of uveal melanoma: Current status. *Ocul Oncol Pathol*. 2015; 1: 54–62. doi: 10.1159/000367715
16. COMS-26. 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 Dec; 123 (12): 1639–43. doi: 10.1001/archophth.123.12.1639
17. Postow MA, Kuk D, Bogatch K, Carvajal RD. Assessment of overall survival from time of metastasis in mucosal, uveal, and cutaneous melanoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2014; 32 (15): 9074. [https://doi.org/10.1200/jco.2014.32.15\\_suppl.9074](https://doi.org/10.1200/jco.2014.32.15_suppl.9074)
18. Rodriguez-Vidal C, Fernandez-Diaz D, Fernandez-Marta B, et al. Treatment of metastatic uveal melanoma: Systematic Review. *Cancers (Basel)*. 2020 Sep 8; 12 (9): 2557. doi: 10.3390/cancers12092557
19. Shields CL, Kaliki S, Furuta M, et al. American Joint Committee on Cancer classification of posterior uveal melanoma (tumor size category) predicts prognosis in 7731 patients. *Ophthalmology*. 2013 Oct; 120 (10): 2066–71. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.03.012
20. Dogrusöz M, Jager MJ. Genetic prognostication in uveal melanoma. *Acta Ophthalmol*. 2018; 96: 331–47. <https://doi.org/10.1111/aos.13580>
21. Robertson AG, Shih J, Yau C, et al. Integrative analysis identifies four molecular and clinical subsets in uveal melanoma. *Cancer Cell*. 2017 Aug 14; 32 (2): 204–20.e15. doi: 10.1016/j.ccell.2017.07.003. Erratum in: *Cancer Cell*. 2018 Jan 8; 33 (1): 151. PMID: 28810145.
22. Яровая В.А., Яровой А.А., Клейанкина С.С. и др. Молекулярное тестирование увеальной меланомы. Находки. *Современные технологии в офтальмологии*. 2018; 4: 297–9. [Yarovaya V.A., Yarovoy A.A., Kleyankina S.S., et al. Molecular testing of uveal melanoma. Finds. *Modern technologies in ophthalmology*. 2018; 4: 297–9 (In Russ.)].
23. Nguyen JQN, Drabarek W, Vaarwater J, et al. Rotterdam Ocular Melanoma Study group. 8q Gain has no additional predictive value in SF3B1<sup>MUT</sup> uveal melanoma but is predictive for a worse prognosis in patients with BAP1<sup>MUT</sup> uveal melanoma. *Ophthalmol Sci*. 2023 Oct 16; 4 (2): 100413. doi: 10.1016/j.xops.2023.100413
24. Sellam A, Desjardins L, Barnhill R, et al. Fine Needle Aspiration Biopsy in Uveal Melanoma: Technique, Complications, and Outcomes. *Br J Ophthalmol*. 2016 Apr; 100 (4): 456–62. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-306921
25. Яровая В.А., Шацких А.В., Левашов И.А., Яровой А.А. Оценка диссеминации увеальной меланомы по склеральному каналу при тонкоигольной аспирационной биопсии. *Офтальмохирургия*. 2020; 4: 63–6. [Yarovaya V.A., Shatskikh A.V., Levashov I.A., Yarovoy A.A. Assessment

- of dissemination of uveal melanoma along the scleral canal during fine-needle aspiration biopsy. *Fyodorov journal of ophthalmic surgery*. 2020; 4: 63–66 (In Russ.)). <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2020-4-63-66>
26. Левашов И.А., Яровой А.А., Яровая В.А., Булгакова Е.С. Оценка риска метастазирования при проведении «прогностической» тонкоигольной аспирационной биопсии увеальной меланомы. *Злокачественные опухоли*. 2022; 12; 2: 29–35. [Levashov I.A., Yarovy A.A., Yarova V.A., Bulgakova E.S. Assessment of the risk of metastasis during “prognostic” fine-needle aspiration biopsy of uveal melanoma. *Malignant tumors*. 2022; 12; 2: 29–35 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2022-12-2-29-35>
  27. Singh AD, Medina CA, Singh N, et al. Fine-needle aspiration biopsy of uveal melanoma: outcomes and complications. *Br J Ophthalmol*. 2016 Apr; 100 (4): 456–62. doi: 10.1136/bjophthalmol-2015-306921
  28. Ndulue JK, Mashayekhi A, Shields CL. Ciliary body seeding after pars plana transvitreal fine-needle aspiration biopsy of choroidal melanoma. *J Ophthalmic Vis Res*. 2020 Apr 6; 15 (2): 252–5. doi: 10.18502/jovr.v15i2.6744
  29. McCannel TA, Chang MY, Burgess BL. Multi-year follow-up of fine-needle aspiration biopsy in choroidal melanoma. *Ophthalmology*. 2012 Mar; 119 (3): 606–10. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.08.046
  30. Poulet G, Massias J, Taly V. Liquid biopsy: general Concepts. *Acta Cytol*. 2019; 63 (6): 449–55. doi: 10.1159/000499337
  31. Bande Rodríguez MF, Fernandez Marta B, Lago Baameiro N, et al. Blood biomarkers of uveal melanoma: Current perspectives. *Clin Ophthalmol*. 2020; 14: 157–69. doi: 10.2147/OPHT.S199064
  32. Field MG, Harbour JW. Recent developments in prognostic and predictive testing in uveal melanoma. *Curr Opin Ophthalmol*. 2014 May; 25 (3): 234–9. doi: 10.1097/ICU.0000000000000051
  33. Бровкина А.Ф., Цыбикова Н.Д. МикроРНК — биомаркер агрессивности меланомы хориоидеи. *Российский офтальмологический журнал*. 2022; 15 (1): 7–12. [Brovkina A.F., Tsybikova N.D. MicroRNA — biomarker of aggressiveness of choroidal melanoma. *Russian Ophthalmological Journal*. 2022; 15 (1): 7–12 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2022-15-1-7-12>
  34. Beasley AB, Chen FK, Isaacs TW, Gray ES. Future perspectives of uveal melanoma blood based biomarkers. *Br J Cancer*. 2022 Jun; 126 (11): 1511–28. doi: 10.1038/s41416-022-01723-8
  35. Тельшешва Е.Н. Свободно циркулирующая ДНК плазмы крови. Возможности применения в онкологии. *Вестник РНЦРР*. 2017; 2. (Электронный ресурс) (дата обращения: 12.02.2024). [Telysheva E.N. Free circulating DNA in blood plasma. Possible applications in oncology. *Bulletin of Russian Research Center of Roentgenology and Radiology*. 2017; 2. (Electronic resource). (date of access: 12.02.2024) (In Russ.)]. <http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v17/docs/telishева.pdf>
  36. Bettgeowda C, Sausen M, Leary RJ, et al. Detection of circulating tumor DNA in early- and late-stage human malignancies. *Sci Transl Med*. 2014 Feb 19; 6 (24): 224ra24. doi: 10.1126/scitranslmed.3007094
  37. Aucamp J, Bronkhorst AJ, Badenhorst CPS, Pretorius PJ. The diverse origins of circulating cell-free DNA in the human body: a critical re-evaluation of the literature. *Biol Rev Camb Philos Soc*. 2018 Aug; 93 (3): 1649–83. doi: 10.1111/brv.12413
  38. Tie J, Wang Y, Tomasetti C, et al. Circulating tumor DNA analysis detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage II colon cancer. *Sci Transl Med*. 2016 Jul 6; 8 (346): 346ra92. doi: 10.1126/scitranslmed.aaf6219
  39. Passiglia F, Rizzo S, Di Maio M, et al. The diagnostic accuracy of circulating tumor DNA for the detection of EGFR-T790M mutation in NSCLC: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2018 Sep 6; 8 (1): 13379. doi: 10.1038/s41598-018-30780-4. *Erratum in: Sci Rep*. 2018 Nov 19; 8 (1): 17270. doi: 10.1038/s41598-018-35524-y
  40. McEvoy AC, Pereira MR, Reid A, et al. Monitoring melanoma recurrence with circulating tumor DNA: a proof of concept from three case studies. *Oncotarget*. 2019 Jan 4; 10 (2): 113–22. doi: 10.18632/oncotarget.26451
  41. McEvoy AC, Warburton L, Al-Ogaili Z, et al. Correlation between circulating tumour DNA and metabolic tumour burden in metastatic melanoma patients. *BMC Cancer*. 2018 Jul 9; 18 (1): 726. doi: 10.1186/s12885-018-4637-6
  42. Tan L, Sandhu S, Lee RJ, et al. Prediction and monitoring of relapse in stage III melanoma using circulating tumor DNA. *Ann Oncol*. 2019 May 1; 30 (5): 804–14. doi: 10.1093/annonc/mdz048
  43. McEvoy AC, Warburton L, Al-Ogaili Z, et al. Correlation between circulating tumour DNA and metabolic tumour burden in metastatic melanoma patients. *BMC Cancer*. 2018 Jul 9; 18 (1): 726. doi: 10.1186/s12885-018-4637-6
  44. Lee JH, Menzies AM, Carlino MS, et al. Longitudinal monitoring of ctDNA in patients with melanoma and brain metastases treated with immune checkpoint inhibitors. *Clin Cancer Res*. 2020 Aug 1; 26 (15): 4064–71. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-19-3926
  45. Bustamante P, Tsering T, Coblentz J, et al. Circulating tumor DNA tracking through driver mutations as a liquid biopsy-based biomarker for uveal melanoma. *J Exp Clin Cancer Res*. 2021 Jun 16; 40 (1): 196. doi: 10.1186/s13046-021-01984-w
  46. Саакян С.В., Хлгатын М.Р., Цыганков А.Ю. и др. Морфометрические и генетические предикторы опухолевой трансформации при меланоцитарных внутриглазных новообразованиях. *Голова и шея. Российский журнал = Head and neck. Russian Journal*. 2020; 8 (4): 8–16. [Saakyan S.V., Khlgatyan M.R., Tsygankov A.Yu., et al. Morphometric and genetic predictors of tumor transformation in melanocytic intraocular neoplasms. *Head and neck. Russian Journal*. 2020; 8 (4): 8–16 (In Russ.)]. doi: 10.25792/HN.2020.8.4.8–16
  47. Цыганков А.Ю., Саакян С.В., Мякошина Е.Б., Бурденный А.М., Логинов В.И. Минимально инвазивная дифференциальная диагностика меланоцитарных внутриглазных новообразований. *Российский офтальмологический журнал*. 2023; 16 (4): 105–12. [Tsygankov A.Yu., Saakyan S.V., Myakoshina E.B., Burdenniy A.M., Loginov V.I. Minimally invasive differential diagnosis of melanocytic intraocular neoplasms. *Russian ophthalmological journal*. 2023; 16 (4): 105–12 (In Russ.)]. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2023-16-4-105-112>
  48. Im DH, Peng CC, Xu L, et al. Potential of aqueous humor as a liquid biopsy for uveal melanoma. *Int J Mol Sci*. 2022 Jun 2; 23 (11): 6226. doi: 10.3390/ijms23116226
  49. Bustamante P, Tsering T, Coblentz J, et al. Circulating tumor DNA tracking through driver mutations as a liquid biopsy-based biomarker for uveal melanoma. *J Exp Clin Cancer Res*. 2021 Jun 16; 40 (1): 196. doi: 10.1186/s13046-021-01984-w
  50. Beasley A, Isaacs T, Khattak MA, et al. Clinical application of circulating tumor cells and circulating tumor DNA in uveal melanoma. *JCO Precis Oncol*. 2018 May 17; 2: PO.17.00279. doi: 10.1200/PO.17.00279
  51. Piperno-Neumann S, Madic J, Mariani P, et al. Circulating tumor DNA (ctDNA) in metastatic uveal melanoma (MUM): correlation with outcome in 87 patients (pts) from Institut Curie. *Acta Ophthalmologica*. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2013.4442.x>
  52. Kim V, Guberina M, Bechrakis NE, et al. Release of cell-free tumor DNA in the plasma of uveal melanoma patients under radiotherapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2023 Oct 3; 64 (13): 35. doi: 10.1167/iov.64.13.35
  53. Francis JH, Barker CA, Brannon AR, et al. Detectability of plasma-derived circulating tumor dna panel in patients undergoing primary treatment for uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2022 Dec 1; 63 (13): 17. doi: 10.1167/iov.63.13.17
  54. Le Guin CHD, Bornfeld N, Bechrakis NE, et al. Early detection of metastatic uveal melanoma by the analysis of tumor-specific mutations in cell-free plasma DNA. *Cancer Med*. 2021 Sep; 10 (17): 5974–82. doi: 10.1002/cam4.4153
  55. Francis JH, Canestraro J, Brannon AR, et al. Association of plasma circulating tumor DNA with diagnosis of metastatic uveal melanoma. *JAMA Ophthalmol*. 2021 Nov 1; 139 (11): 1244–5. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2021.3708
  56. Madic J, Piperno-Neumann S, Servois V, et al. Pyrophosphorylation-Activated Polymerization Detects Circulating Tumor DNA in Metastatic Uveal Melanoma. *Clin Cancer Res* (2012) 18 (14): 3934–3941. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-12-0309>
  57. Weight RM, Sato S, Orloff MM, Mastrangelo MJ, Sato T. Circulating cell free DNA to predict recurrence in uveal melanoma. *J Clin Oncol*. 2016; 34: 9569. [https://doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15\\_suppl.956](https://doi.org/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.956)
  58. Strobel K, Bode B, Dummer R, et al. Limited value of 18F-FDG PET/CT and S-100B tumour marker in the detection of liver metastases from uveal melanoma compared to liver metastases from cutaneous melanoma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2009 Nov; 36 (11): 1774–82. doi: 10.1007/s00259-009-1175-0
  59. Matos AP, Velloni F, Ramalho M, et al. Focal liver lesions: Practical magnetic resonance imaging approach. *World J. Hepatol*. 2015; 7: 1987–2008. doi: 10.4254/wjv.v7.i16.1987
  60. Kaštelan S, Antunica AG, Oresković LB, et al. Immunotherapy for Uveal Melanoma — Current knowledge and perspectives. *Curr Med Chem*. 2020; 27 (8): 1350–66. doi: 10.2174/0929867326666190704141444
  61. Park JJ, Diefenbach RJ, Byrne N, et al. Circulating tumor DNA reflects uveal melanoma responses to protein kinase C inhibition. *Cancers (Basel)*. 2021 Apr 6; 13 (7): 1740. doi: 10.3390/cancers13071740
  62. Rodrigues M, Mobuchon L, Houy A, et al. Outlier response to anti-PD1 in uveal melanoma reveals germline MBD4 mutations in hypermutated tumors. *Nat Commun*. 2018 May 14; 9 (1): 1866. doi: 10.1038/s41467-018-04322-5
  63. Hassel JC, Piperno-Neumann S, Rutkowski P, et al. Three-year overall survival with tebentafusp in metastatic uveal melanoma. *N Engl J Med*. 2023 Dec 14; 389 (24): 2256–66. doi: 10.1056/NEJMoa2304753
  64. Wei AZ, Maniar AB, Carvajal RD. New targeted and epigenetic therapeutic strategies for the treatment of uveal melanoma. *Cancer Gene Ther*. 2022 Dec; 29 (12): 1819–26. doi: 10.1038/s41417-022-00443-8
  65. Wagle MC, Ravindran N, Pankajakshan D, Lackner M, Mounir Z. Preclinical evaluation of a PKC and MET inhibitor combination in metastatic uveal melanoma. *Cancer Res*. 2021; 81, (13\_Supplement): 1343. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.AM2021-1343>

**Вклад авторов в работу:** А.М. Богатырев — концепция и дизайн статьи, сбор и обработка данных литературы, написание статьи; Е.Е. Гришина — концепция и дизайн статьи, сбор и обработка данных литературы, редактирование статьи; П.И. Семенихина — сбор данных литературы, написание статьи; А.Р. Зарецкий — редактирование статьи.

**Authors' contribution:** A.M. Bogatyrev — concept and design of the article, collection and processing of literature data, writing of the article; E.E. Grishina — concept and design of the article, collection and processing of literature data, editing of the article; P.I. Semenikhina — collection of literature data, writing of the article; A.R. Zaretsky — editing of the article.

*Поступила: 12.02.2024. Переработана: 28.02.2024. Принята к печати: 01.03.2024*  
*Originally received: 12.02.2024. Final revision: 28.02.2024. Accepted: 01.03.2024*

## ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ/INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

*ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, ул. Щепкина, д. 61/2, Москва, 129110, Россия*

**Александр Михайлович Богатырев** — научный сотрудник офтальмологического отделения

**Елена Евгеньевна Гришина** — д-р мед. наук, профессор, главный научный сотрудник онкологического отделения хирургических методов лечения

**Полина Ивановна Семенихина** — младший научный сотрудник офтальмологического отделения

*ФГАОУ ВО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, ул. Островитянова, д. 1, Москва, 117997, Россия*

**Андрей Ростиславович Зарецкий** — научный сотрудник НИИ трансляционной медицины

**Для контактов:** Александр Михайлович Богатырев,  
bogatyrev1994@mail.ru;  
Елена Евгеньевна Гришина,  
eyelena@mail.ru

*Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI), 61/2, Shchepkina St., Moscow, 129110, Russia*

**Aleksandr M. Bogatyrev** — researcher, ophthalmology department

**Elena E. Grishina** — Dr. of Med. Sci., professor, principal researcher, oncology department of surgical treatment methods

**Polina I. Semenikhina** — junior researcher, ophthalmology department  
*N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, 1, Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia*

**Andrey R. Zaretsky** — researcher, Research Institute of Translational Medicine

**For contacts:** Aleksandr M. Bogatyrev,  
bogatyrev1994@mail.ru;  
Elena E. Grishina,  
eyelena@mail.ru