

РОЛЬ ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИХ И МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ В РАЗВИТИИ ЭКСТРАБУЛЬБАРНОГО РОСТА УВЕАЛЬНОЙ МЕЛАНОМЫ

DOI: 10.17691/stm2016.8.2.11

УДК 617.721.6–006.81–092–07

Поступила 20.11.2015 г.

А.Ю. Цыганков, к.м.н., ассистент кафедры глазных болезней¹;А.Г. Амирян, к.м.н., ведущий научный сотрудник отдела офтальмоонкологии и радиологии²;С.В. Саакян, д.м.н., профессор, руководитель отдела офтальмоонкологии и радиологии²;зав. учебной частью кафедры глазных болезней¹¹Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова, Москва, 127473, ул. Делегатская, 20/1;²Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца, Москва, 105062, ул. Садовая-Черногрозская, 14/19

Цель исследования — выявление ассоциации экстрабульбарного роста опухоли с патоморфологическими и молекулярно-генетическими изменениями у больных увеальной меланомой.

Материалы и методы. Обследовано и пролечено 134 пациента с увеальной меланомой в возрасте от 22 до 84 лет. Средняя высота опухоли составила $9,2 \pm 2,9$ мм, диаметр основания — $15,3 \pm 3,5$ мм. В 97,8% случаев выполнена энуклеация пораженного глаза. По гистологическому строению выделяли веретенноклеточные ($n=61$; 45,6%), смешанноклеточные ($n=46$; 34,3%) и эпителиоидноклеточные ($n=27$; 20,1%) опухоли. Методом ПЦР–ПДРФ (полимеразная цепная реакция–полиморфизм длины рестрикционных фрагментов) проведено определение полной и частичной моносомии хромосомы 3, делеции короткого плеча хромосомы 1 и метилирования гена *RASSF1A* ($n=134$). Пациенты разделены на две группы — с наличием ($n=15$) и отсутствием ($n=119$) экстрабульбарного роста.

Результаты. Показана значимо меньшая частота (20 против 47,9%) относительно благоприятного веретенноклеточного типа увеальной меланомы в группе с экстрабульбарным ростом. Частота полной или частичной моносомии хромосомы 3 в этой группе значимо выше (80 против 50,4%). При сопоставлении групп по таким признакам, как возраст и пол пациентов, высота и диаметр основания опухоли, вовлечение в опухолевый процесс цилиарного тела, пигментация опухоли, наличие гемофтальма, отслойки сетчатки, субретинального экссудата, отягощенный семейный анамнез, делеция короткого плеча хромосомы 1 и метилирование гена *RASSF1A*, значимых отличий не выявлено.

Заключение. На статистически значимой выборке пациентов с увеальной меланомой подтверждены благоприятный характер течения опухоли при ее веретенноклеточном типе и отрицательная роль моносомии хромосомы 3, показана взаимосвязь этих показателей с экстрабульбарным ростом опухоли.

Ключевые слова: увеальная меланома; экстрабульбарный рост; гистологический тип внутриглазной опухоли; моносомия хромосомы 3.

Как цитировать: Tsygankov A.Iu., Amiryani A.G., Saakyani S.V. The role of pathologic and molecular genetic factors in development of uveal melanoma extrabulbar growth. *Sovremennye tehnologii v medicine* 2016; 8(2): 76–83, <http://dx.doi.org/10.17691/stm2016.8.2.11>.

English

The Role of Pathologic and Molecular Genetic Factors in Development of Uveal Melanoma Extrabulbar Growth

A.Iu. Tsygankov, MD, PhD, Assistant, Department of Ophthalmology¹;A.G. Amiryani, MD, PhD, Leading Researcher, Department of Ocular Oncology and Radiology²;S.V. Saakyani, MD, DSc, Professor, Head of the Department of Ocular Oncology and Radiology²;Head of the Learning Part of the Department of Ophthalmology¹¹Moscow State University of Medicine and Dentistry named after A.I. Evdokimov, 20/1 Delegatskaya St., Moscow, 127473, Russian Federation;

Для контактов: Цыганков Александр Юрьевич, alextsygankov1986@yandex.ru

²Helmholtz Moscow Research Institute of Eye Diseases, 14/19 Sadovaya-Chernogryazskaya St., Moscow, 105062, Russian Federation

The aim of the investigation is the disclosure of tumor extrabulbar growth association with pathologic and molecular genetic changes in patients with uveal melanoma.

Materials and Methods. 134 patients with uveal melanoma at the age of 22 to 84 years were examined and treated. The average height of the tumor was 9.2 ± 2.9 mm, basal diameter was 15.3 ± 3.5 mm. In 97.8% of cases enucleation of the affected eye was performed. Histological tumor types were spindle cell ($n=61$; 45.6%), mixed ($n=46$; 34.3%), and epithelioid ($n=27$; 20.1%). Using the PCR-RFLP analysis (polymerase chain reaction–restriction fragment length polymorphism) and deletion mapping method were determined full and partial monosomy of chromosome 3, deletions of the short arm of chromosome 1 and *RASSF1A* gene methylation ($n=134$). The patients were divided into two groups: the presence ($n=15$) and the absence ($n=119$) of extrabulbar growth.

Results. Significantly lower rate (20 vs. 47.9%) of spindle cell type spindle cell type in the group with extrabulbar growth is shown. The frequency of full or partial monosomy of chromosome 3 in the group with extrabulbar tumor growth was significantly higher (80 vs. 50.4%). When comparing the groups on age and sex of the patient, the height and basal diameter, ciliary body involvement, tumor pigmentation, the presence of hemophthalmia, retinal detachment, subretinal exudate, family history, deletion of the short arm of chromosome 1 and the *RASSF1A* gene methylation no significant differences were found.

Conclusion. A statistically significant number of patients with uveal melanoma showed favorable tumor prognosis in the spindle cell tumor type and negative prognosis when detecting monosomy of chromosome 3, which correlated with the extrabulbar tumor growth. To determine the relationship between the probability of extrabulbar tumor growth and other molecular genetic changes in further researches are needed.

Key words: uveal melanoma; extrabulbar growth; histological type of intraocular tumor; monosomy of chromosome 3.

Уvealная меланома — наиболее частая первичная внутриглазная злокачественная опухоль во взрослой популяции. В РФ ее частота колеблется от 6,2 до 8 новых случаев на 1 млн населения в год [1]. В литературе отмечены единичные случаи развития увеальной меланомы у детей и подростков [2]. Опухоль характеризуется агрессивным характером течения, метастазы в печень и другие органы развиваются в течение пяти лет после проведенного лечения [3]. Увеальная меланома может развиваться как *de novo*, так и из существующего невуса хориоидеи или наследственного окулодермального меланоцитоза [4, 5]. Клинически увеальная меланома манифестирует как проминирующий очаг на глазном дне округлой формы, желтовато-коричневого или аспидно-серого цвета (рис. 1). В ряде случаев увеальная меланома сопровождается вторичной отслойкой сетчатки, появлением друзов и полей оранжевого пигмента на поверхности опухоли как результата трофических нарушений и отложений зерен липофусцина в пигментном эпителии сетчатки [4].

Как и для меланомы кожи, ранняя диагностика увеальной меланомы крайне важна для предотвращения развития метастатической болезни и гибели пациента [3]. По мере накопления данных о патогенезе этого заболевания были выделены факторы риска развития и прогрессирования опухоли. Условно факторы риска можно разделить на несколько групп: клинические, патогистологические, молекулярные, хромосомные aberrации и мутации в генах. К клиническим относят возраст пациента, размеры (высота и диаметр основания) опухоли, вовлечение в опухолевый процесс цилиарного тела и экстрабульбарный рост [3, 6–10]. Патогистологические факторы включают эпителиоид-

ноклеточный и смешанноклеточный варианты опухоли, ее переднюю локализацию, диффузный характер роста, большое число митотических фигур, умеренную пигментацию опухоли, а также некротические и воспалительные компоненты в сосудистой сети увеальной меланомы [3, 9, 11].

Из молекулярных прогностических факторов выделяют наличие тирозиназы м-PHK, сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF), фактора роста гепатоцитов (HGF) и инсулиноподобного фактора роста-1 (IGF-1) [12–15]. К группе хромосомных aberrаций и мутаций в генах относят полную потерю одной копии (моносомию) хромосомы 3, удвоение хромосомы 8, мутации в генах *GNAQ* и *GNA11*, генотип *CC* полиморфного маркера C3435T гена *ABCB1* и ряд других изменений [3, 10, 16–19].



Рис. 1. Увеальная меланома по данным офтальмоскопии



Рис. 2. Удаленный глаз с экстрабульбарным узлом увеальной меланомы

В результате роста увеальная меланома может «прорывать» стекловидную пластинку (мембрану Бруха) или прорастать сетчатку, однако в ряде случаев возможен рост опухоли в сторону склеры и ее выход за пределы склероувеального кольца, при этом происходит формирование экстрабульбарного узла (рис. 2). Чаще всего экстрасклеральную инвазию увеальной меланомы отмечают при больших и средних размерах опухоли, однако отмечены случаи экстрабульбарного роста и при малых увеальных меланомах [6].

В ряде работ показана значимость экстрабульбарного роста опухоли как крайне неблагоприятного прогностического фактора, сокращающего ожидаемую продолжительность жизни больного в два раза, что обусловлено увеличением риска гематогенной и лимфогенной диссеминации опухоли [6–8]. Существует несколько путей прорастания увеальной меланомы в орбиту: через передние и задние цилиарные артерии, вортикозные вены, длинные и короткие цилиарные нервы, через дренажную систему глаза (шлеммов канал), зрительный нерв и путем перфорации склеры. При этом выявление экстрабульбарного роста увеальной меланомы требует немедленного удаления (энуклеации) пораженного глаза даже при малых размерах опухоли [6, 7]. С целью определения витального прогноза у пациентов с увеальной меланомой, а также выбора оптимальной тактики хирургического лечения при начальных формах опухоли вызывает интерес изучение взаимосвязи экстрабульбарного роста увеальной меланомы с патоморфологическими и молекулярно-генетическими изменениями в опухоли, о чем в доступной литературе недостаточно сведений [6].

Цель исследования — анализ ассоциации экстрабульбарного роста опухоли с патоморфологическими молекулярно-генетическими изменениями у больных увеальной меланомой.

Материалы и методы. В период 2005–2007 гг. и в 2012 г. обследовано и пролечено 134 пациента с уве-

альной меланомой (50 мужчин и 84 женщины) в возрасте от 22 до 84 лет (средний возраст — $52,9 \pm 11,9$ года). Всем пациентам при поступлении в стационар проводилось стандартное офтальмологическое обследование, включающее сбор анамнеза, визометрию, тонометрию по Маклакову, компьютерную периметрию, биомикроскопию и офтальмоскопию в условиях мидриаза, а также эхографическое исследование. Высота опухоли составляла от 1 до 17 мм ($9,2 \pm 2,9$ мм), диаметр основания — от 7,3 до 21,9 мм ($15,3 \pm 3,5$ мм). При сборе анамнеза выясняли факт проживания в местах с неблагоприятной экологической обстановкой, наличие профессиональных вредностей, отягощенной наследственности по онкологическим заболеваниям, сопутствующей патологии, время от начала появления первых жалоб до обращения к врачу.

Исследование проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией (принятой в июне 1964 г. (Хельсинки, Финляндия) и пересмотренной в октябре 2000 г. (Эдинбург, Шотландия)) и одобрено Этическим комитетом Московского государственного медико-стоматологического университета им. А.И. Евдокимова. От каждого пациента получено информированное согласие.

По локализации выделяли опухоли цилиохориоидальной зоны ($n=31$; 23,1%), хориоидеи ($n=89$; 66,4%), иридоцилиохориоидальной зоны ($n=10$; 7,5%) и радужки ($n=4$; 3%). Опухоли анализировали по ряду клинических параметров: наличие ($n=31$; 23,1%) и отсутствие ($n=103$; 76,9%) гемофтальма; наличие невысокой ($n=55$; 41%), высокой ($n=39$; 29,1%) отслойки сетчатки и ее отсутствие ($n=40$; 29,9%); наличие ($n=34$; 25,4%) и отсутствие ($n=100$; 74,6%) субретинального экссудата, наличие ($n=30$; 22,4%) и отсутствие ($n=104$; 77,6%) отягощенного семейного анамнеза по онкологической патологии. Критерием формирования групп явилось наличие ($n=15$; 11,2% — 1-я группа) и отсутствие ($n=119$; 88,8% — 2-я группа) экстрабульбарного роста опухоли по данным биомикроскопии, эхографии,

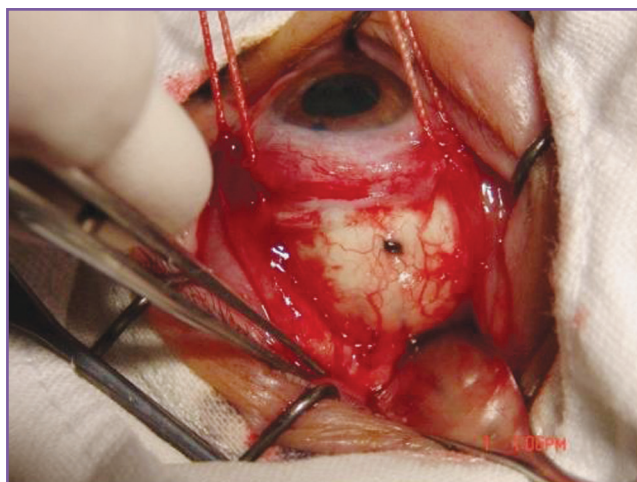


Рис. 3. Интраоперационное выявление экстрабульбарного узла увеальной меланомы

а также как случайная находка во время проведения органосохранного (брахитерапии) и ликвидационного лечения (рис. 3).

При непрозрачных оптических средах, малых размерах опухоли по показаниям проводили дуплексное сканирование в режиме цветного доплеровского картирования с измерением акустической плотности опухоли в области ее верхушки, середины и основания (рис. 4), флюоресцентную ангиографию, оптическую когерентную томографию и компьютерную томографию орбит (по стандартной методике). В подавляющем большинстве случаев ($n=131$) по показаниям проведена энуклеация, при этом в восьми случаях из них энуклеации предшествовало органосохранное лечение (брахитерапия с Rh/Ru-аппликаторами). В трех случаях проводили органосохранное лечение (блокэксцизия опухоли с пластикой радужки).

Морфологическая верификация выполнена в отделе патологической анатомии и гистологии МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца, во всех случаях подтверждена увеальная меланома. По наличию пигмента выделяли опухоли с выраженной ($n=59$; 44%), умеренной пигментацией ($n=55$; 41%) и малопигментные ($n=20$; 15%). По гистологическому строению выделяли веретенчатые ($n=61$; 45,6%), смешанно-клеточные ($n=46$; 34,3%) и эпителиоидноклеточные ($n=27$; 20,1%) опухоли (рис. 5). Проведена макро- и микроскопическая оценка наличия экстрабульбарных узлов опухоли.

Во всех случаях на момент поступления в стационар проведено соматическое обследование, при этом ни у одного из пациентов не выявлено метастазов в регионарные лимфатические узлы, а также в отдаленные органы и ткани.

После энуклеации пораженного глаза биопсийный материал опухоли и относительно неповрежденной хориоидеи, а также образцы периферической крови (консервант — 0,5 М раствор ЭДТА) сохраняли при -20°C . Для молекулярно-генетического исследования образцов материал брали с цитологических препаратов, полученных после тонкоигольной аспирационной биопсии.

Молекулярно-генетический анализ, включавший определение полной моносомии хромосомы 3, делеции всего короткого плеча хромосомы 1 и метилирования гена *RASSF1A*, проводили у 104 пациентов, получавших лечение в 2005–2007 гг., на базе лаборатории молекулярной генетики Первого МГМУ им. А.И. Сеченова. У 30 пациентов, получавших лечение в 2012 г., анализ выполняли по расширенной методике, включая помимо названных показателей ча-

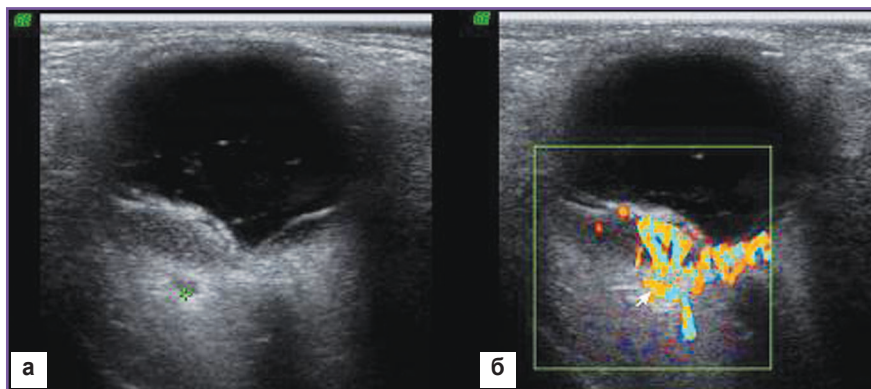


Рис. 4. Экстрабульбарный рост увеальной меланомы: а — эхографическая картина; б — кровоток в опухоли и экстрабульбарном узле по данным цветного доплеровского картирования

стичную моносомию хромосомы 3, делецию всего короткого плеча хромосомы 8, мутации в генах *GNAQ* и *GNA11*, *SEMA3B* и полиморфизм гена *ABCB1* на базе лаборатории молекулярной диагностики и геномной дактилоскопии НИИ генетики и селекции промышленных микроорганизмов (Москва).

Геномную ДНК из образцов опухолей, условно интактной хориоидеи и периферической крови выделяли с помощью протеиназы К с последующей фенол-хлороформной экстракцией. При выделении ДНК из цитологических препаратов собранный со стекла материал обрабатывали лизирующим буфером, содержащим протеиназу К, и полученный лизат использовали в качестве матрицы для постановки полимеразной цепной реакции.

Потерю гетерозиготности в хромосомных районах 1p36, 1p31.3, 3p25.3, 3p21.3, 3p14.2, 3q12, 3q26.3, 3q28 идентифицировали с использованием высоко-полиморфных маркеров *D1S243*, *D1S2145*, *D1S1635*, *D1S407*, *D1S3669*, *D1S438*, *D3S1038*, *D3S1317*, *D3S1568*, *D3S966*, *D3S1300*, *D3S1234*, *D3S2459*, *16xTG_3q26.31*, *D3S3520*, *D3S2398*. Контролем служила ДНК лейкоцитов периферической крови.

Для определения метилирования CpG-островков промоторных областей генов применяли метод метилчувствительной ПЦР. В качестве матрицы для ПЦР использовали ДНК из клеток увеальной меланомы, предварительно гидролизованную рестриктазами *HpaII* (для генов *RASSF1A*, *SEMA3B*). Мутации в генах *GNAQ* и *GNA11* и полиморфизм гена *ABCB1* определяли методом анализа полиморфизма длины рестрикционных фрагментов.

Срок динамического наблюдения составил 41–84 ($60,9\pm 8,8$) мес для пациентов, оперированных в 2005–2007 гг., и 13–23 ($17,4\pm 3,1$) мес для пациентов, оперированных в 2012 г. Диспансерное наблюдение осуществляли в соответствии с Приказом №135 Министерства здравоохранения РФ от 19.04.1999 г. один раз в 3 мес в течение первого года, затем один раз в 6 мес в течение второго года, в дальнейшем —

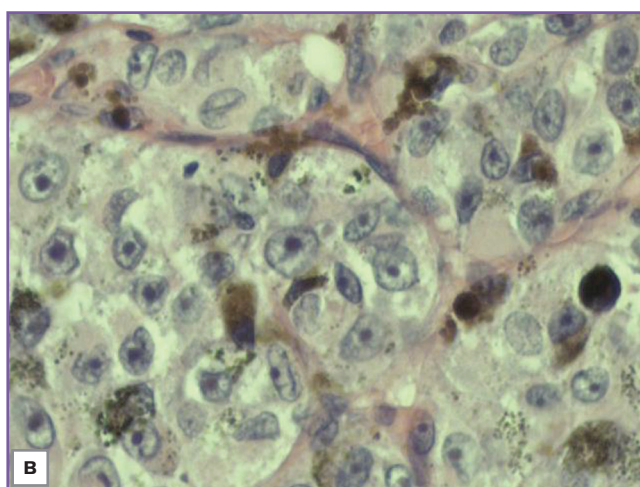
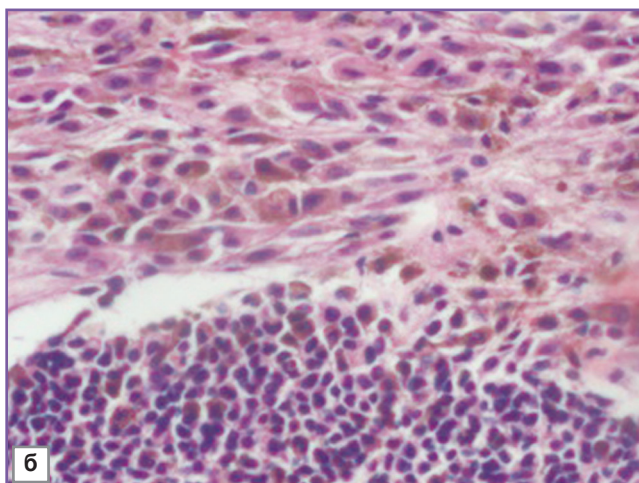
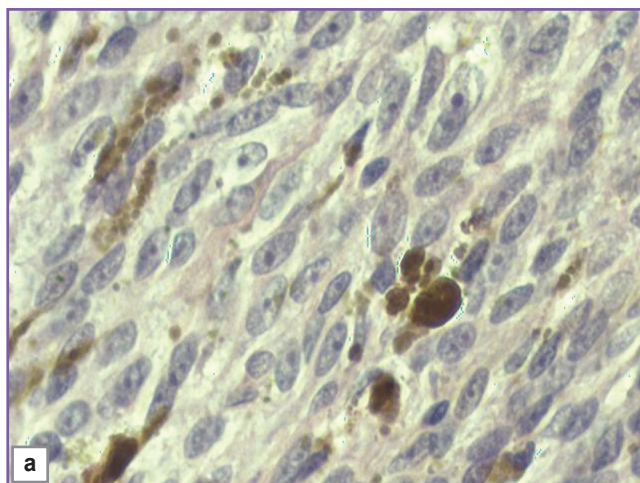


Рис. 5. Увеальная меланома: а — веретенноклеточная; б — смешанноклеточная; в — эпителиоидноклеточная; окраска гематоксилином и эозином; $\times 400$

один раз в год во взрослом консультативно-поликлиническом отделении МНИИ глазных болезней им. Гельмгольца. Пациенты, которые по различным причинам не могли приехать на осмотр, сообщали о себе по телефону, факсу и через родственников путем передачи справок от врачей по месту жительства. Часть данных получена путем запросов в департаменты здравоохранения по месту жительства пациентов.

Статистическую обработку результатов при оценке полиморфизма генов проводили с использованием закона генетического равновесия Харди–Вайнберга для аутосомных признаков. При сравнении частот встречаемости генотипов применяли критерий Пирсона, а для малых выборок — точный критерий Фишера. Комплексную оценку взаимосвязей между исследуемыми группами выполняли с использованием логистической регрессии, определяя отношение шансов (OR) с 95% доверительным интервалом (CI) с уровнем значимости, принятым равным 0,05. Рассматривали также результаты статистически marginally значимые ($0,05 < p \leq 0,1$), что соответствует CI=94% (в отличие от стандартного доверительного интервала 95% при $p=0,05$). Расчеты проводили

с помощью пакета программ для Windows (Microsoft Excel, Statistica 10.1).

Результаты и обсуждение. После разделения пациентов на две группы — с наличием (1-я группа) и отсутствием (2-я группа) экстрабульбарного роста опухоли (см. таблицу) проведен анализ взаимосвязей между группами по основным клиническим, патоморфологическим и молекулярно-генетическим параметрам опухоли.

Группы стандартизированы по возрасту, полу, высоте и диаметру основания опухоли. По ряду клинических и патоморфологических признаков (пигментация опухоли, гемофтальм, отслойка сетчатки, субретинальный экссудат, отягощенный семейный анамнез) статистически значимых различий между группами не выявлено. В литературе имеются данные об отрицательной роли цилиохориоидальной и иридоцилохориоидальной локализации увеальной меланомы в витальном прогнозе, а вовлечение цилиарного тела наряду с экстрабульбарным ростом опухоли традиционно расценивается как неблагоприятный прогностический фактор [10, 11]. В нашем исследовании взаимосвязи между вовлечением цилиарного тела и экстрабульбарным ростом не выявлено.

Клиническая, патоморфологическая и молекулярно-генетическая характеристика пациентов с увеальной меланомой, абс. число/%

Характеристики	1-я группа (n=15)	2-я группа (n=119)
Возраст на момент операции (годы)	52,5±13,9	53±13,7
Пол:		
мужчины	5/33,3	47/39,5
женщины	10/66,4	72/60,5
Высота опухоли, мм	9,2±2,9	9±2,9
Диаметр основания опухоли, мм	15,6±3,3	15,5±3,2
Тип опухоли:		
веретенноклеточный	3/20*	57/47,9*
смешанноклеточный	7/46,7	39/32,8
эпителиоидноклеточный	5/33,3	23/19,3
Вовлечение цилиарного тела:		
с вовлечением	6/40	35/29,4
без вовлечения	9/60	84/70,6
Пигментация:		
густопигментированная	7/46,7	53/44,5
слабопигментированная	7/46,7	48/40,4
малопигментированная	1/6,7	18/15,1
Гемофтальм	2/13,3	34/28,6
Отслойка сетчатки	9/60	85/71,4
Субретинальный экссудат	4/26,7	30/25,1
Отягощенный семейный анамнез по онкопатологии	3/20	27/22,7
Делеция хромосомы 3 (полная или частичная моносомия)	12/80*	60/50,4*
Делеция короткого плеча хромосомы 1	6/40	33/27,7
Метилирование гена <i>RASSF1A</i>	2/13,3	29/24,4

* — различия значений между группами статистически значимы, $p < 0,05$.

Следует отметить, что в 1-ю группу включены все случаи экстрабульбарного роста, независимо от размеров узлов увеальной меланомы на поверхности склеры:

- единичные опухолевые клетки — 1;
- единичные узелки на эписклере без прорастания — 5;
- менее 2×2 мм — 2;
- от 2×2 мм до 3×4 мм — 2;
- от 3×4 мм до 4×5 мм — 3;
- 5×7 мм — 1;
- 6×7 мм — 1.

Отдельный интерес представляет анализ частоты клеточных типов опухоли в группах. Так, частота наиболее благоприятного веретенноклеточного типа в 1-й группе составила всего 20% против 47,9% во 2-й группе, при этом отличия статистически значимы

(OR=0,27; F=0,053611; $\chi^2=4,19$). В работе А.Г. Амирян и соавт. [6] из 14 исследованных случаев экстрабульбарного роста увеальной меланомы всего в одном случае подтвержден веретенноклеточный тип опухоли. Однако авторы не проводили сопоставление гистологических типов опухоли в группах с наличием и отсутствием экстрабульбарного роста. В. Damato и соавт. [9] сообщают о значимо меньшей частоте веретенноклеточного типа в группе с экстрабульбарным ростом опухоли. Таким образом, полученные нами результаты свидетельствуют об относительно меньшей злокачественности веретенноклеточного типа увеальной меланомы и его взаимосвязи с вероятностью выхода опухоли за пределы склерального кольца. Вместе с тем взаимосвязи с наименее благоприятными гистологическими типами увеальной меланомы, смешанноклеточным и эпителиоидноклеточным, выявить не удалось.

При анализе частоты молекулярно-генетических изменений статистически значимые различия между группами выявлены для полной или частичной моносомии хромосомы 3, одному из наименее благоприятных прогностических факторов [3, 18, 19] (рис. 6). Различий по таким признакам, как делеция короткого плеча хромосомы 1 или метилирование гена *RASSF1A*, не выявлено. Частота полной или частичной моносомии хромосомы 3 в 1-й группе составила 80%, а во 2-й группе — 50,4% (OR=3,93; F=0,051573; $\chi^2=4,69$). Впервые показано, что выявление моносомии хромосомы 3 в клетках опухоли определяет повышенный риск экстрабульбарного ее роста, что обуславливает необходимость раннего лечения пораженного глаза и тщательного динамического наблюдения. Наши результаты свидетельствуют также о крайне неблагоприятной роли моносомии хромосомы 3 в прогнозе пациентов с увеальной меланомой, однако остается по-прежнему неясным порядок молекулярно-генетических и патоморфологических изменений при онкогенезе опухоли, а также молекулярный механизм, обуславливающий прорыв опухоли за пределы склерального кольца. В настоящей работе в связи с однородностью обеих групп высота и диаметр основания опухоли значимо не отличались. В ряде работ [16, 20] показано, что первичная мутация в генах *GNAQ/GNA11* может являться пусковым механизмом злока-

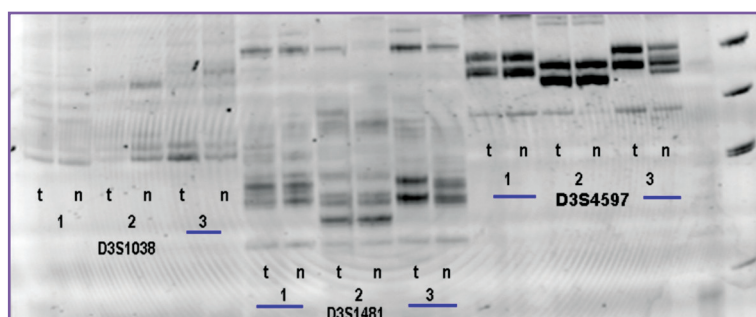


Рис. 6. Определение моносомии хромосомы 3 методом делеционного картирования

чественной трансформации меланоцитов при онкогенезе опухоли, обсуждается роль полиморфизма гена *ABCB1* [17]. В нашем исследовании анализ мутаций в указанных генах проводили только у 30 пациентов, что не позволяет делать вывод по общей выборке. Для определения взаимосвязи между вероятностью экстрабульбарного роста опухоли и другими молекулярно-генетическими изменениями (делеция короткого плеча хромосомы 8, мутации в генах *GNAQ/GNA11*, полиморфизм гена *ABCB1*) необходимы дальнейшие исследования.

Заключение. Исследование патоморфологических и молекулярно-генетических особенностей увеальной меланомы в группах с наличием и отсутствием экстрабульбарного роста опухоли показало значимо меньшую частоту (20 против 47,9%) благоприятного веретенноклеточного типа увеальной меланомы в группе с экстрабульбарным ростом. Частота полной или частичной моносомии хромосомы 3 в группе с экстрабульбарным ростом опухоли значимо выше (80 против 50,4%). Это может служить прогностическим признаком экстрабульбарного роста увеальной меланомы.

Финансирование исследования и конфликт интересов. Исследование не финансировалось какими-либо источниками, и конфликты интересов, связанные с данным исследованием, отсутствуют.

Литература/References

1. Бровкина А.Ф. Офтальмоонкология. М: Медицина; 2002; 424 с. Brovkina A.F. *Oftal'moonkologiya* [Ophthalmic oncology]. Moscow: Meditsina; 2002; 424 p.
2. Саакян С.В., Амирян А.Г., Цыганков А.Ю. Увеальная меланома у детей и подростков: анализ собственных наблюдений у 21 больного. *Российская педиатрическая офтальмология* 2015; 10(3): 33–36. Saakyan S.V., Amiryany A.G., Tsygankov A.Yu. Uveal melanoma in the children and adolescents: the analysis of the original observations of 21 patients. *Rossiiskaya pediatricheskaya oftal'mologiya* 2015; 10(3): 33–36.
3. Саакян С.В., Амирян А.Г., Цыганков А.Ю., Скляророва Н.В., Залетаев Д.В. Клинические, патоморфологические и молекулярно-генетические особенности увеальной меланомы с высоким риском метастазирования. *Российский офтальмологический журнал* 2015; 8(2): 47–52. Saakyan S.V., Amiryany A.G., Tsygankov A.Yu., Sklyarova N.V., Zaletaev D.V. Clinical, pathomorphological and molecular genetic aspects of uveal melanoma with high metastatic risk. *Rossiyskiy oftal'mologicheskii zhurnal* 2015; 8(2): 47–52.
4. Бровкина А.Ф. Дифференциальная диагностика меланомы хориоидеи. *Офтальмологические ведомости* 2008; 4(1): 68–76. Brovkina A.F. Differential diagnosis of choroidal melanoma. *Oftal'mologicheskie vedomosti* 2008; 4(1): 68–76.
5. Shields C.L., Furuta M., Berman E.L., Zahler J.D., Hoberman D.M., Dinh D.H., Mashayekhi A., Shields J.A. Choroidal nevus transformation into melanoma: analysis of 2514 consecutive cases. *Arch Ophthalmol* 2009; 127(8): 981–987, <http://dx.doi.org/10.1001/archophthalmol.2009.151>.
6. Амирян А.Г., Саакян С.В., Вальский В.В. Экстрабульбарный рост после органосохраняющего лечения увеальной меланомы. *Российский офтальмологический журнал* 2011; 4(3): 15–19. Amiryany A.G., Saakyan S.V., Valskiy V.V. Extraocular extension of uveal melanoma after organ-preserving treatment. *Rossiyskiy oftal'mologicheskii zhurnal* 2011; 4(3): 15–19.
7. Нероев В.В., Саакян С.В., Амирян А.Г., Вальский В.В. Факторы риска экстрабульбарного роста после локального лечения увеальной меланомы. *Вестник офтальмологии* 2011; 2: 21–25. Neroyev V.V., Saakyan S.V., Amiryany A.G., Valskiy V.V. Risk factors of extraocular spread after local treatment of uveal melanoma. *Vestnik oftal'mologii* 2011; 2: 21–25.
8. Саакян С.В., Цыганков А.Ю., Амирян А.Г., Скляророва Н.В., Залетаев Д.В. Выживаемость при увеальной меланоме: роль молекулярно-генетических факторов. *Вестник офтальмологии*. 2016; 132(1): 3–9. Saakyan S.V., Tsygankov A.Yu., Amiryany A.G., Sklyarova N.V., Zaletaev D.V. Role of molecular and genetic factors in survival from uveal melanoma. *Vestnik oftal'mologii* 2016; 132(1): 3–9.
9. Damato B., Coupland S.E. A reappraisal of the significance of largest basal diameter of posterior uveal melanoma. *Eye (Lond)* 2009; 23: 2152–2160.
10. Цыганков А.Ю., Саакян С.В., Амирян А.Г. Роль молекулярно-генетических факторов в выживаемости пациентов с увеальной меланомой цилиохориоидальной локализации. *Медицинский вестник Башкортостана* 2014; 9(2): 147–150. Tsygankov A.Yu., Saakyan S.V., Amiryany A.G. The role of molecular genetic factors in survival of ciliochoroidal uveal melanoma patients. *Meditsinskiy vestnik Bashkortostana* 2014; 9(2): 147–150.
11. Weis E., Shah C.P., Lajous M., Shields J.A., Shields C.L. The association between host susceptibility factors and uveal melanoma: a meta-analysis. *Arch Ophthalmol* 2006; 124: 54–60, <http://dx.doi.org/10.1001/archophth.124.1.54>.
12. Frenkel S., Zloto O., Pe'er J., Barak V. Insulin-like growth factor-1 as a predictive biomarker for metastatic uveal melanoma in humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54(1): 490–493, <http://dx.doi.org/10.1167/iovs.12-10228>.
13. el Filali M., Missotten G.S., Maat W., Ly L.V., Luyten G.P., van der Velden P.A., Jager M.J. Uveal melanoma: VEGF-A in uveal melanoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51(5): 2329–2337, <http://dx.doi.org/10.1167/iovs.09-4739>.
14. Mallikarjuna K., Pushparaj V., Biswas J., Krishnakumar S. Expression of epidermal growth factor receptor, ezrin, hepatocyte growth factor, and c-Met in uveal melanoma: an immunohistochemical study. *Curr Eye Res* 2007; 32(3): 281–290, <http://dx.doi.org/10.1080/02713680601161220>.
15. Pinzani P., Mazzini C., Salvianti F., Massi D., Grifoni R., Paoletti C., Ucci F., Molinara E., Orlando C., Pazzagli M., Neri B. Tyrosinase mRNA levels in the blood of uveal melanoma patients: correlation with the number of circulating tumor cells and tumor progression. *Melanoma Res* 2010; 20(4): 303–310, <http://dx.doi.org/10.1097/cmr.0b013e32833906e3>.
16. Саакян С.В., Амирян А.Г., Цыганков А.Ю., Логинов В.И., Бурденный А.М. Мутации в онкогенах *GNAQ* и *GNA11* у больных увеальной меланомой. *Молекулярная медицина* 2014; 2: 34–37. Saakyan S.V., Amiryany A.G., Tsygankov A.Yu., Loginov V.I., Burdennyy A.M. Mutations in oncogenes *GNAQ* and *GNA11* in uveal melanoma patients. *Molekulyarnaya meditsina* 2014; 2: 34–37.
17. Саакян С.В., Амирян А.Г., Цыганков А.Ю., Логинов В.И., Бурденный А.М. Мутации в онкогенах *GNAQ* и *GNA11* у больных увеальной меланомой. *Молекулярная медицина* 2014; 2: 34–37.

нов В.И., Бурденный А.М. Ассоциация гена ABCB1 с риском развития увеальной меланомы. Архив патологии 2014; 76(2): 3–7. Saakian S.V., Amirian A.G., Tsygankov A.Yu., Loginov V.I., Burdenny A.M. Association of the ABCB1 gene with risk for uveal melanoma. *Arkhiv patologii* 2014; 76(2): 3–7.

18. Prescher G., Bornfeld N., Hirche H., Horsthemke B., Jockel K.H., Becher R. Prognostic implications of monosomy 3 in uveal melanoma. *Lancet* 1996; 347(9010): 1222–1225, [http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736\(96\)90736-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0140-6736(96)90736-9).

19. Worley L.A., Onken M.D., Person E., Robirds D.,

Branson J., Char D.H., Perry A., Harbour J.W. Transcriptomic versus chromosomal prognostic markers and clinical outcome in uveal melanoma. *Clin Cancer Res* 2007; 13(5): 1466–1471, <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-06-2401>.

20. Van Raamsdonk C.D., Griewank K.G., Crosby M.B., Garrido M.C., Vemula S., Wiesner T., Obenaus A.C., Wackernagel W., Green G., Bouvier N., Sozen M.M., Baimukanova G., Roy R., Heguy A., Dolgalev I., Khanin R., Busam K., Speicher M.R., O'Brien J., Bastian B.C. Mutations in GNA11 in uveal melanoma. *N Engl J Med* 2010; 363(23): 2191–2199, <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1000584>.