

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-4-7-13>

Меланома хориоидеи: энуклеация по-прежнему актуальна?

А.Ф. Бровкина^{1, 2}, К.Б. Мирзаев¹, Л.А. Кабардикова¹ ✉, Н.Д. Цыбикова²

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ул. Баррикадная, д. 2/1, Москва, 123995, Россия

² Московский городской офтальмологический центр «ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С.П. Боткина» Департамента здравоохранения города Москвы, 2-й Боткинский пр-д, д. 5, Москва, 125284, Россия

Энуклеация на протяжении многих веков была единственным методом лечения меланом хориоидеи (МХ) и, несмотря на развитие многих органосохраняющих методов, не потеряла актуальности и на сегодняшний день. В настоящее время при многих заболеваниях роль биологических маркеров как в диагностике, так и оценке эффективности лечения играют микроРНК. **Цель работы** — определить эффективность энуклеации как хирургического метода лечения больших МХ по характеру экспрессии микроРНК-223, микроРНК-27b и микроРНК-155 в плазме крови больных при стадии M_0N_0 . **Материал и методы.** Обследовано 83 пациента с МХ в возрасте 22–83 лет ($61,5 \pm 10,9$ года). Толщина МХ варьировала в пределах 2,23–22,00 мм (в среднем $9,32 \pm 3,97$ мм). В процессе наблюдения метастазы выявлены у 6 пациентов. Контрольную группу составили 28 волонтеров 45–78 лет ($62,9 \pm 1,4$ года). Характер экспрессии микроРНК-223, микроРНК-27b и микроРНК-155 в плазме крови больных с МХ определяли методом количественной полимеразной цепной реакции до и в сроки от 3 до 54 мес после энуклеации. **Результаты.** У всех больных выявлена сверхэкспрессия всех микроРНК по сравнению с контрольной группой в разные сроки исследования, начиная с 3-го месяца. В процессе наблюдения за больными у 6 диагностированы метастазы в печень. Сопоставление результатов исследования в этой группе до и после энуклеации с группой больных без метастазов показало изменение экспрессии панели микроРНК при развитии метастазов в сторону ее повышения. **Заключение.** Энуклеация остается операцией выбора у больных с большими МХ в стадии M_0N_0 . Контроль характера экспрессии микроРНК-223, микроРНК-27b и микроРНК-155 в плазме крови больных позволяет персонализировать показания к энуклеации.

Ключевые слова: меланома хориоидеи; микроРНК-223; микроРНК-27b; микроРНК-155; биомаркер

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Благодарность. Исследование выполнено при финансовой поддержке РНФ в рамках научного проекта № 24-25-00340.

Для цитирования: Бровкина А.Ф., Мирзаев К.Б., Кабардикова Л.А., Цыбикова Н.Д. Меланома хориоидеи: энуклеация по-прежнему актуальна? Российский офтальмологический журнал. 2024; 17 (4): 7-13. <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-4-7-13>

Chorioidal melanoma: is enucleation still relevant?

Alevtina F. Brovkina^{1, 2}, Karin B. Mirzaev¹, Leyla A. Kabardikova¹ ✉, Natalia D. Tsybikova²

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 2/1, Barrikadnaya St., Moscow, 123995, Russia

² Botkin Hospital, Moscow, 5, 2nd Botkinsky proezd, Moscow, 125284, Russia
leila.kabardikova@yandex.ru

For many centuries, enucleation was the only method of treating Chorioidal melanoma CM, and, despite the development of many organ-preserving methods, it has not lost its relevance today. In recent years, microRNAs, which began to receive attention from the beginning of the 2000s, now play the role of biological markers in many diseases both in diagnosis and in assessing the effectiveness of treatment. There are only a few studies on the significance of circulating microRNAs as a marker of the effectiveness of surgical treatment of cancers of certain locations (breast, lungs). As for uveal melanoma, there is practically no such information in the literature. The **purpose** of the work is to determine the effectiveness of enucleation as a surgical method for treating large choroids, based

on the nature of the expression of microRNA-223, microRNA-27b, microRNA-155 in the blood plasma of patients in M_0N_0 stage. **Material and methods.** 83 patients with CM aged 61.5 ± 10.9 years (22–83 years) were examined. The thickness of the MC varied from 2.23 to 22.00 mm (on average 9.32 ± 3.97 mm). The control group consisted of 28 volunteers aged 45–78 years (average 62.90 ± 1.42 years). The expression pattern of microRNA-223, microRNA-27, microRNA-155 in the blood plasma of patients was determined by quantitative polymerase chain reaction before and over a period of 3 to 54 months after surgery. **Results.** In all patients the expression pattern showed overexpression of all microRNAs compared to the control group at different periods of the study, starting from 3 months. During observation, 6 patients were diagnosed with liver metastases. A comparison of the study results in this group before and after enucleation with a group of patients without metastases showed an increase in the expression of a panel of microRNAs during the development of metastases. **Conclusion.** Enucleation remains the operation of choice in patients with large choroidal melanomas at the M_0N_0 stage. Control of the nature of the expression of microRNA-223, microRNA-27b and microRNA-155 in the blood plasma of patients makes it possible to personalize the indications for enucleation.

Keywords: choroidal melanoma; miRNA-223; miRNA-27b; miRNA-155; biomarker

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

Acknowledgment: the study was carried out with the financial support of the Russian Science Foundation within the framework of scientific project No. 24-25-00340.

For citation: Brovkina A.F., Mirzaev K.B., Kabardikova L.A., Tsybikova N.D. Choroidal melanoma: is enucleation still relevant? Russian ophthalmological journal. 2024; 17 (4): 7-13 (In Russ.). <https://doi.org/10.21516/2072-0076-2024-17-4-7-13>

До конца первой половины XX в. энуклеация оставалась единственным методом лечения внутриглазных меланом. Речь идет в первую очередь о меланомах хориоидеи (МХ), частота которых среди всех внутриглазных меланом достигает 90–93 %. Развитие науки и техники послужило толчком к разработке и созданию органосохранных методов лечения: локального разрушения МХ достигают с помощью лазерного излучения (лазеркоагуляция, транспупиллярная термотерапия), контактного и дистанционного лучевого облучения. Локальное удаление МХ осуществляют все чаще методом эндорезекции с предварительной витреоректомией. Успех локального лечения МХ при отсутствии дистантных метастазов подтвержден многолетней мировой практикой. Но речь в подобных случаях идет только о небольших (начальных) меланомах. И все же экстрасклеральный рост наблюдали и после эндорезекции в отдаленные сроки [1, 2]. Доказано, что при первичной МХ пятилетняя выживаемость больных снижается с 96 % при I стадии до 26 % у больных III стадии [3]. Еще в конце 70-х гг. XX в. I. McLean, W. Foster [4] и L. Zimmerman [5] обратили внимание врачей на размер меланомы как один из наиболее устойчивых прогностических факторов. Витальный прогноз, напрямую зависящий от размеров опухоли, остается константой в медицинской литературе последних лет [6–10]. Таким образом, размеры первичной МХ и ее локализация — ключевые клинические факторы, влияющие на выживаемость. Выход МХ за пределы хориоидеи, независимо от пути распространения (инвазия сетчатки и склеры, формирование эписклерального узла, независимо от его размеров), является маркером худшего витального прогноза, коррелируя с высокой скоростью развития метастазов и повышенной смертностью, связанной с этой опухолью [11]. Прорастание опухоли в склеру в 70 % начальных меланом гистологически доказали еще в 1983 г. D. De Wolff-Rouendaal [12] и J. Oosterhuis [13]. Наши данные подтверждают эти сведения: среди 63 энуклеированных после брахитерапии глаз при толщине МХ до 5 мм рост в склеру выявлен в 77,8 % случаев (рис. 1). Вростание в сетчатку также относят к неблагоприятным факторам, определяющим витальный прогноз [6, 14, 15]. Гематогенные метастазы, и в первую очередь в печень, могут возникать и на ранних стадиях заболевания, а микрометастазы способны оставаться в состоянии покоя в течение нескольких лет без возможности их эффективного выявления [16–18]. Это объясняет случаи раннего метастазирования, возникаю-

щие за 5 лет до постановки диагноза и начала лечения МХ [19–21]. Но и при первоначальном диагнозе МХ практически у 2 % пациентов обнаруживают метастазы в печень [9, 22, 23]. Метастазы могут происходить из клонов-предшественников, и совсем не обязательно на последней стадии прогрессирования первичной МХ. Это означает, что МХ не только медленно растет, но и медленно прогрессирует. После лечения первичной МХ метастазы в печень могут возникнуть и спустя годы [24]. Возможности раннего выявления метастазов МХ в печень значительно расширились с внедрением в клиническую практику визуализирующих методов исследования, особенно магнитно-резонансной томографии (МРТ) и компьютерной томографии (КТ) [25, 26]. Что касается позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), то было показано, что чувствительность и прогностическая ценность МРТ превосходит ПЭТ при статистически значимой разнице ($p = 0,01$) между двумя методами исследования [27]. И все же метастазирование констатируют, когда визуализируют опухолевый очаг в печени.

В различных типах клеток эпигенетическая дисрегуляция на уровне микроРНК участвует в точном контроле клеточной пролиферации, клеточной дифференцировки и клеточной гибели [28, 29]. МикроРНК — новые молекулярные игроки, вовлеченные в развитие и прогрессирование МХ [30, 31]. М. Stark и соавт. [32] из 17 исследованных микроРНК в плазме крови боль-

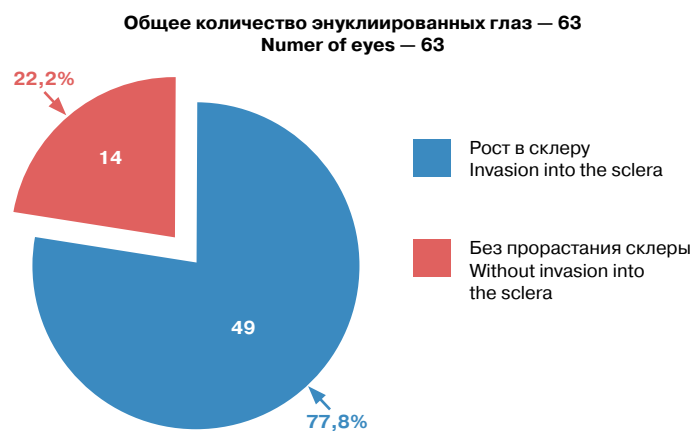


Рис. 1. Частота распространения меланомы хориоидеи в склеру
Fig. 1. Frequency of choroidal melanoma invasion into the sclera

ных МХ на стадии метастазирования выделили панель только из 6 микроРНК: микроРНК-16, микроРНК-145, микроРНК-146а, микроРНК-204, микроРНК-211, микроРНК-363-3р, которые можно использовать для уточненной диагностики метастатической МХ с 93%-ной чувствительностью и 100%-ной специфичностью. К этой панели следует добавить микроРНК-223 и микроРНК-27b, экспрессия которых возрастает по мере увеличения размеров МХ без видимых признаков метастазирования [31]. В группу высокого риска метастазирования включены активирующие микроРНК-let-7b, микроРНК-20a, микроРНК-124, микроРНК-142, микроРНК-199, микроРНК-224, микроРНК-146, микроРНК-223, микроРНК-155 и микроРНК-27b, в то время как только miR-181a и miR-211 постоянно подавлялись [32]. Наряду с этим, в 2012–2013 гг. появились первые публикации об изменении характера экспрессии микроРНК в плазме крови онкологических больных после локального удаления рака или его химиотерапевтического лечения. Больше всего публикаций касаются хирургического лечения и химиотерапии рака молочной железы и рака легкого [33, 34]. После хирургического лечения рака указанных локализаций в ранние в сроки после операции (от 10 дней до 1 мес), через 6 мес и 1,5–3,0 года отмечено *снижение* экспрессии исследованных микроРНК. У пациентов с глиобластомами головного мозга начальная сверхэкспрессия экзосомальных форм микроРНК-21 в сыворотке *снижалась* после обширной резекции опухоли [35]. В единичных публикациях после удаления рака на фоне зафиксированного рецидива опухоли отмечено *повышение* экспрессии микроРНК [36, 37]. В целом во всех публикациях, независимо от локализации рака, отмечено *повышение* экспрессии микроРНК используемых панелей до лечения и *снижение* этих показателей в период ремиссии. Исключением являются раки колоректальной области, для которых характерно *уменьшение* экспрессии miR-24, miR-320a, miR-423-5p до операции и ее резкое *повышение* после проведенного лечения [38]. Таким образом, для всех микроРНК при раках наиболее частых локализаций, как правило, характерно изменение экспрессии микроРНК (ее увеличение или уменьшение) на фоне активно растущей опухоли и их контризмение в послеоперационном периоде. Для принятия клинических решений по лечению больных МХ потенциал циркулирующей в плазме крови микроРНК в качестве биомаркеров еще не определен [39]. Связано это прежде всего с практическим отсутствием достаточных сведений о характере поведения микроРНК в плазме крови больных МХ в отдаленные сроки после лечения и в первую очередь после энуклеации по поводу больших МХ.

ЦЕЛЬ настоящей работы — определить эффективность энуклеации как хирургического метода лечения больших МХ по характеру экспрессии микроРНК-223, микроРНК-27b, микроРНК-155 в плазме крови больных при условии отсутствия метастазов (M_0N_0).

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследовано 83 больных с МХ (83 глаза) в возрасте 22–83 лет (в среднем $61,5 \pm 10,9$ года), в том числе 49 (59 %) мужчин и 34 (41 %) женщины. Средняя толщина опухоли составляла $9,32 \pm 3,97$ мм (2,23–22,00 мм), средний максимальный диаметр — $13,78 \pm$

$3,82$ мм (5,00–23,06 мм). Биометрические данные опухоли в каждом случае определяли с помощью ультразвукового исследования (УЗИ). Все больные на момент исследования имели МХ T_3 – $T_4 M_0N_0$ (доказано результатами МРТ и КТ печени и легких).

Энуклеация проведена в условиях общей анестезии под микроскопом с использованием микрохирургической техники. Уровень экспрессии микроРНК-223, микроРНК-27b и микроРНК-155 определяли в плазме крови до и через 3–54 мес после операции. Выбор панели микроРНК обусловлен ранее проведенными в нашем учреждении исследованиями с использованием этой панели [33]. Контролем служили показатели экспрессии микроРНК той же панели у 28 волонтеров в возрасте 45–78 лет ($62,9 \pm 1,4$ года), не имеющих ни опухолевых, ни каких-либо хронических аутоиммунных заболеваний. В группе контроля средний уровень каждой микроРНК принимали за 100 %. Плазму крови получали путем центрифугирования в течение 10 мин при ускорении 2000 оборотов в минуту, после чего ее отделяли от клеточного осадка и переносили в стерильные пробирки объемом 2 мл. Выделение суммарной РНК, включая микроРНК, проводили с использованием реагента Qiazol и набора miRNeasy Mini Kit (Qiagen, Хильден, Германия). Концентрацию и чистоту полученной РНК оценивали на спектрофотометре для микрообъемов NanoDrop 2000 (Thermo Fisher Scientific, Нью-Йорк, США). Обратную транскрипцию проводили с использованием набора MiScript II RT Kit (Qiagen) в соответствии с рекомендованным протоколом. Полимеразную цепную реакцию (ПЦР) проводили в реальном времени на приборе CFX96 Real-Time PCR Detection System (Bio-Rad, Геркулес, США). Экспрессия микроРНК была нормализована относительно экзогенного контроля cel-miR-39-3p и выражалась в относительных единицах, равных $2^{-\Delta Ct}$, где ΔCt — рабочие значения изменения цикла получения продукта относительно внутреннего контроля экспрессии микроРНК cel-miR-39-3p.

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью стандартных методов статистической обработки с использованием программного обеспечения Microsoft Office Excel и пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics 27.0.1 (США). Критический уровень значимости различий принимали равным 5 %, нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Экспрессия микроРНК-223, микроРНК-27b и микроРНК-155 в плазме крови до операции была повышенной у всех 83 больных (табл. 1).

После удаления глаза, пораженного МХ, по всей группе в целом экспрессия микроРНК выбранной панели имела тенденцию к снижению (рис. 2), что подтверждает

Таблица 1. Экспрессия микроРНК у обследуемых больных до энуклеации
Table 1. MicroRNA expression in examined patients before enucleation

МикроРНК MicroRNA	Показатели экспрессии Expression levels	Показатели экспрессии, % Expression levels, %	p
223	$0,210177 \pm 0,204566$	$\uparrow 528,7$	$< 0,05^*$
27b	$0,2045660 \pm 0,0002389$	$\uparrow 453,5$	$< 0,05^*$
155	$0,0002389 \pm 0,0282770$	$\uparrow 175,3$	$< 0,05^*$

Примечание. * — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Note. * — the differences between the indicators are statistically significant ($p < 0.05$).

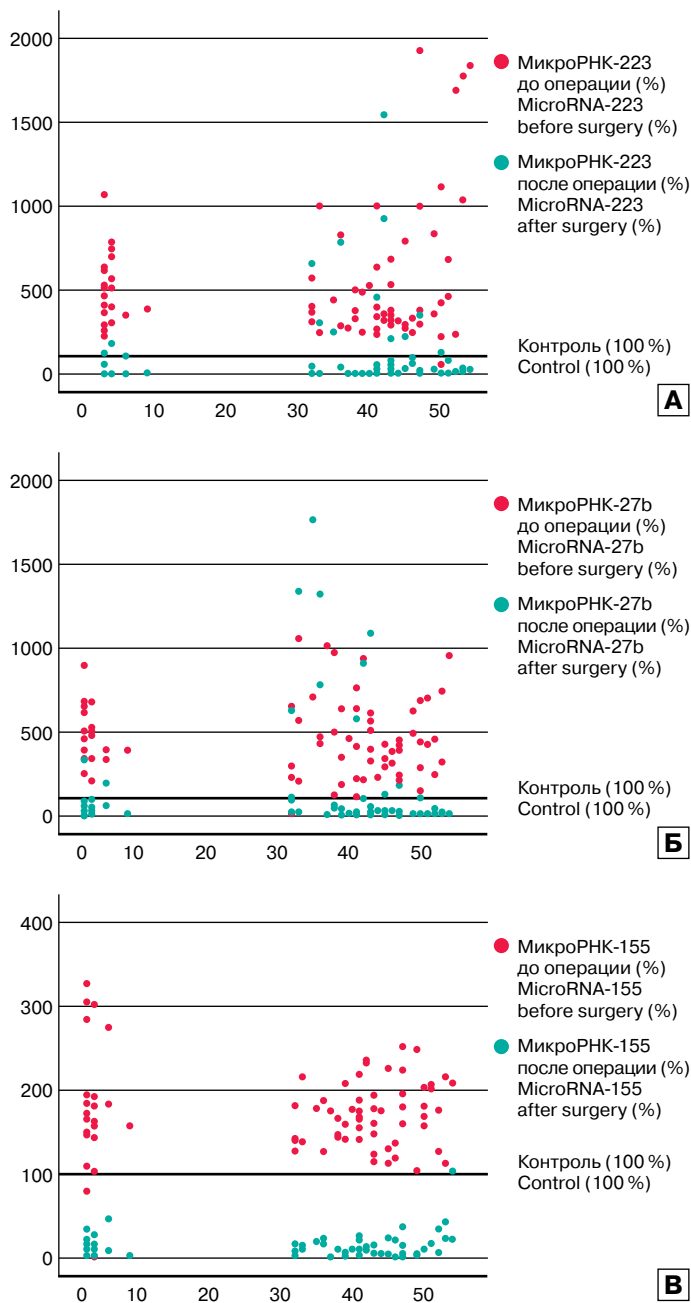


Рис. 2. Характер экспрессии микроРНК до и после энуклеации (83 пациента): А — микроРНК-223, Б — микроРНК-27б, В — микроРНК-155 до и после операции

Fig. 2. The pattern of microRNA expression before and after enucleation (83 patients): А — microRNA-223, Б — microRNA-27b, В — microRNA-155 before and after surgery

Таблица 2. Сроки забора крови для исследования после энуклеации (83 больных)

Table 2. Timing of blood sampling for research after enucleation (83 patients)

Группа Group	n	Сроки после энуклеации, мес Period after enucleation, months	Частота метастазов, % Metastasis rate, %
1	28	3–9 (3,80 ± 1,32)	3,6
2	9	12–36 (33,40 ± 1,74)	55,6
3	46	> 36 (44,90 ± 4,75)	2,17

высказанное ранее мнение об уменьшении экспрессии микроРНК после хирургического удаления раковой опухоли [36]. Как указано выше, все больные на момент энуклеации имели заключение об *отсутствии* дистантных гематогенных метастазов (M_0N_0). В связи с тем, что сроки исследования крови после операции у больных отличались, были выделены три группы с учетом интервала времени между энуклеацией и началом исследования (табл. 2).

Как следует из таблицы 2, в течение первых 36 мес метастазы возникли у 13,5 % больных, наиболее ранними оказались больные второго и третьего года наблюдения. В сроки более 3 лет и до 4,5 года метастаз возник у одного (2,17 %) больного. Таким образом, на момент написания статьи в стадии M_0N_0 под наблюдением остаются 77 больных. По ROC-анализу чувствительность микроРНК-223, микроРНК-27б и микроРНК-155 соответственно составила 83, 100 и 100 %, а специфичность — 87, 87 и 80,5 % (различия показателей статистически значимы, $p < 0,05$). Именно у этих больных уровень экспрессии микроРНК в плазме крови анализировали в поздние сроки после энуклеации. На рисунке 3 представлен характер изменения экспрессии по мере удлинения послеоперационных сроков наблюдения. Оказалось, что в ранние сроки после энуклеации (3–9 мес) уменьшение экспрессии микроРНК-223 было 19-кратным, микроРНК-27б — 8-кратным, а микроРНК-155 снизилась в 16,9 раза. Исключением явилось одно из наблюдений в этой группе. Речь идет о больной 72 лет, у которой через 3 мес после операции уровень экспрессии циркулирующей микроРНК-223 уменьшился в 7,3 раза (до 48 %), а через 6 мес, когда МРТ позволила визуализировать одиночный метастаз в печени, уровень экспрессии увеличился до 100 % и оказался уменьшенным по сравнению с предоперационными показателями всего в 3,5 раза. У этой больной аналогичные изменения, но меньшей степени выраженности, отмечены и по показателям микроРНК-27б (через 3 мес уменьшение экспрессии в 3,5 раза, через 6 мес — в 1,7 раза). Что касается микроРНК-155, то процентные показатели ее были менее выражены, хотя тенденция снижения, как и у предыдущих микроРНК, сохранялась. Ввиду наличия метастаза данная пациентка исключена из анализа уровня экспрессии микроРНК в последующих группах наблюдения. Во второй группе у 6 больных (M_0N_0) экспрессия микроРНК-223 оказалась уменьшена всего в 2,2 раза. Но при персональной оценке выявлено, что у 4 больных показатели экспрессии микроРНК-223 были близки и в среднем составили $12,7 \pm 20,9$ %, то же относится и к микроРНК-27б (средний показатель — $(61,93 \pm 45,8)$ %). В двух случаях степень экспрессии микроРНК-223 превышала средний показатель на 766 и 289 %, а микроРНК-27б — на 720 и 1280 %. В обоих случаях патоморфологически опухоль локализовалась в цилиарном теле и хориоидее. У одного из этих пациентов (превышение экспрессии микроРНК-27б на 1280 %) помимо инфильтрации опухолью структур угла передней камеры выявлен эписклеральный узел. Иными словами, патоморфологически имелись два фактора риска развития метастазов. В процессе наблюдения через 8 мес после контрольного исследования один из пациентов скончался от диссеминации опухоли.

Таким образом, есть основание утверждать, что повышение экспрессии микроРНК-223 и микроРНК-27б в контрольные сроки было связано с развитием метастатической болезни. Что касается второй больной, то с момента проведения исследования экспрессии микроРНК она находится под наблюдением. На июль 2023 г. МРТ свидетельствует об отсутствии опухолевых изменений в печени и легких,

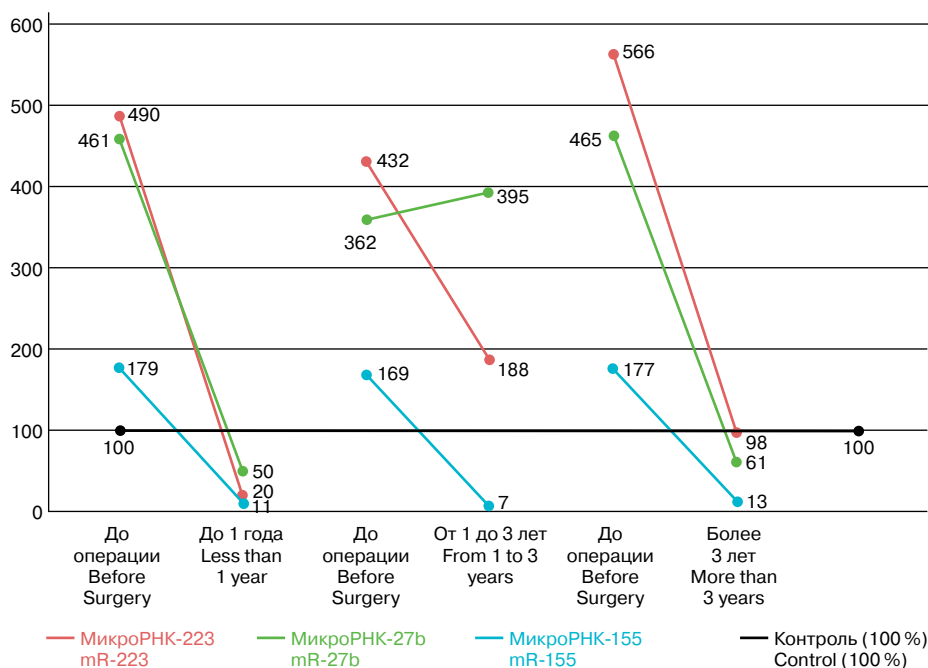


Рис. 3. Снижение экспрессии исследуемой панели микроРНК в процессе наблюдения
Fig. 3. Decrease in expression of the studied microRNA panel during observation period

Таблица 3. Характер изменения экспрессии микроРНК в отдаленные сроки после энуклеации (6 больных)
Table 3. The nature of changes in microRNA expression in the long term after enucleation (6 patients)

n	МикроРНК-223 (во сколько раз, %) MicroRNA-223 (how many times, %)	МикроРНК-27b (во сколько раз, %) MicroRNA-27b (how many times, %)	МикроРНК-155 (во сколько раз, %) MicroRNA-155 (how many times, %)	p
1	↓ 1,4	↑ 5,02	↓ 27,9	< 0,05
2	↑ 4,87	↓ 0,97	↓ 23,5	< 0,05
3	↑ 2,59	↓ 2,1	↓ 16,7	< 0,05
4	↓ 3,6	↓ 2,7	↓ 20,4	< 0,05
5	↑ 1,2	↓ 1,3	↓ 5,1	< 0,05
6	↑ 2,4	↓ 4,1	↓ 14,7	< 0,05

Примечание. Различия показателей с исходной величиной статистически значимы ($p < 0,05$).
Note. The differences in the indicators with the initial value are statistically significant ($p < 0.05$).

но по морфологическому исследованию удаленного глаза диагностирована *цилиохориоидальная* веретеноклеточная меланома с формированием *эписклерального* узла. Наличие клинко-морфологических факторов риска развития метастазов (старший возраст, рост МХ в цилиарное тело, наличие эписклерального узла) в совокупности с высоким процентом уровня экспрессии микроРНК-223 и микроРНК-27b позволяют отнести данную больную в группу высокого риска развития метастатической болезни. В отдаленные сроки наблюдения после энуклеации (в среднем $44,90 \pm 4,75$ мес) у 45 человек сохраняется четкая тенденция к уменьшению экспрессии микроРНК: микроРНК-223 — в 5,9 раза, микроРНК-27b — в 7 раз и в 13 раз микроРНК-155 ($p < 0,05$). Но в 6 наблюдениях показатели экспрессии отличаются от остальных (табл. 3).

Показатели таблицы 3 демонстрируют значительно увеличенный процент роста экспрессии микроРНК-223 у 4 больных. В этих случаях патоморфологически выявлено

распространение МХ на цилиарное тело (наблюдение 2), прорастание склеры и формирование эписклерального узла, рост в эмиссарии (наблюдение 3, 5 и 6). Учитывая характер изменения уровня экспрессии микроРНК используемой панели в группе больных с метастазами, доказанными МРТ-исследованиями, имеем основание полагать, что и эти 4 больных должны быть отнесены в группу очень высокого риска гематогенного метастазирования. Что касается микроРНК-155, то уровень повышения ее экспрессии до операции выражен в меньшей степени, чем микроРНК-223 и микроРНК-27b, а уменьшение экспрессии после энуклеации, напротив, значительно увеличивается. Не исключено, что это все связано в значительной степени с ее ролью в контроле иммунитета [40, 41].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ литературы и результаты собственных исследований позволяют утверждать, что частота метастазирования больших МХ в первые 36 мес после энуклеации, скорее всего, обусловлена наличием зон скрытого метастазирования до операции. В таком случае возникает вопрос: когда показана энуклеация? Возможно ли проведение локального разрушения (удаления) больших МХ? МикроРНК, в частности микроРНК-223, микроРНК-27b, микроРНК-155, как надежные клинические и молекулярные биомаркеры, могут достаточно точно предсказать возможность развития метастазов и оказать положительное влияние на персонализированный подход к лечению больных с МХ. Энуклеация остается методом выбора в лечении больших МХ (размерами более 5 мм по высоте и 12 мм по максимальному диаметру) при инструментально показанном отсутствии метастазов. Сверхэкспрессия микроРНК в циркулирующей крови больного должна насторожить врача, планирующего как локальное разрушение МХ, так и энуклеацию.

Литература/References

- Hadden PW, Hiscott PS, Damato BE. Histopathology of eyes enucleated after endoresection of choroidal melanoma. *Ophthalmology*. 2004; 111 (1): 154–60. doi: 10.1016/j.ophtha.2003.05.007
- Modarres M, Rezanejad A, Falavarjani KG. Recurrence and massive extraocular extension of choroidal malignant melanoma after vitrectomy and endoresection. *Indian Journal of Ophthalmology*. 2014 Jun; 62 (6): 731–3. doi: 10.4103/0301-4738.136247
- Dogrusöz M, Bagger M, van Duinen SG, Kroes WG, et al. The prognostic value of AJCC staging in uveal melanoma is enhanced by adding chromosome 3 and 8q status. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017 Feb 1; 58 (2): 833–42. doi: 10.1167/iovs.16-20212
- McLean IW, Foster WD. Does enucleation of the eye containing a malignant melanoma prevent or accelerate the dissemination of tumour cells. *Br J Ophthalmol*. 1978 Jun; 62 (6): 420–5. doi: 10.1136/bjo.62.6.420

5. Zimmerman LE, McLean IW. An evaluation of enucleation in the management of uveal melanomas. *International Ophthalmology Clinics*. 1979; 20: 1–31. doi:10.1016/0002-9394(79)90348-9
6. Kaliki S, Shields CL, Shields JA. Uveal melanoma: estimating prognosis. *Indian journal of ophthalmology*. 2015; 63 (2): 93. doi: 10.4103/0301-4738.154367
7. International Validation of the American Joint Committee on Cancer's 7th Edition Classification of Uveal Melanoma. *JAMA Ophthalmol*. 2015 Apr; 133 (4): 376–83. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2014.5395. Erratum in: *JAMA Ophthalmol*. 2015 Apr; 133 (4): 493. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2015.0858
8. Singh M, Durairaj P, Yeung J. Uveal melanoma: a review of the literature. *Oncology and Therapy*. 2018; 6: 87–104. doi: 10.1007/s40487-018-0056-8
9. Shields CL, Dalvin LA, Vichitvejpaisai P, et al. Prognostication of uveal melanoma is simple and highly predictive using The Cancer Genome Atlas (TCGA) classification: A review. *Indian J Ophthalmol*. 2019 Dec; 67 (12): 1959–63. doi: 10.4103/ijjo.IJO_1589_19
10. Саакян С.В., Мякошина Е.Б., Захарова Г.П., Гарри Д.Д. Выживаемость пациентов с увеальной меланомой малых и средних размеров. *Эффективная фармакотерапия*. 2020; 16 (21): 18–22. [Saakjan S.V., Mjakoshina E.B., Zaharova G.P., Garri D.D. Survival of Patients with Small to Medium Sized Uveal Melanoma. *Effektivnaja farmakoterapija*. 2020; 16 (21): 18–22 (In Russ.)]. doi: 10.33978/2307-3586-2020-16-21-18-22
11. Coupland SE, Campbell I, Damato B. Routes of extraocular extension of uveal melanoma: risk factors and influence on survival probability. *Ophthalmology*. 2008; 115 (10): 1778–85. doi: 10.1016/j.ophtha.2008.04.025
12. Wolff-Rouendaal Dde, Oosterhuis JA. Histology of small melanomas. *Doc Ophthalmol*. 1980; 50: 21–6. <https://doi.org/10.1007/BF00161146>
13. Oosterhuis JA, Rubinstein K. Haemangioma at the optic disc. *Ophthalmologica*. 1972; 164 (5): 362–74. doi: 10.1159/000306773
14. Gorham JP, Szalai E, Wells JR, Grossniklaus HE. Retinoinvasive uveal melanoma: report of 2 cases and review of the literature. *Ocular Oncology and Pathology*. 2017; 3 (4): 292–5. doi: 10.1159/000468940
15. Бровкина А.Ф., Стоюхина А.С., Нечеснюк С.Ю., Мусаткина И.В. Меланома хориоидеи и изменения сетчатки. *Вестник офтальмологии*. 2019; 135 (6): 4–10. [Brovkina A.F., Stojuhina A.S., Nechesnjuk S.Ju., Musatkina I.V. Melanoma horioidеi i izmenenija setchatki. *Vestnik oftal'mologii*. 2019; 135 (6): 4–10 (In Russ.)]. doi: 10.17116/oftalma20191350614
16. Eskelin S, Pyrhönen S, Summanen P., Hahka-Kemppinen M, Kivelä T. Tumor doubling times in metastatic malignant melanoma of the uvea: tumor progression before and after treatment. *Ophthalmology*. 2000; 107 (8): 1443–9. doi: 10.1016/S0161-6420(00)00182-2
17. Neophytou CM, Kyriakou TC, Papageorgis P. Mechanisms of metastatic tumor dormancy and implications for cancer therapy. *International journal of molecular sciences*. 2019; 20 (24): 6158. doi: 10.3390/ijms20246158
18. Shain AH, Bagger MM, YuR, et al. The genetic evolution of metastatic uveal melanoma. *Nat Genet*. 2019; 51: 1123–30. <https://doi.org/10.1038/s41588-019-0440-9>
19. Park SY, Nam JS. The force awakens: Metastatic dormant cancer cells. *Experimental & Molecular Medicine*. 2020; 52 (4): 569–81. doi: 10.1038/s12276-020-0423-z
20. Singh P, Singh A. Choroidal melanoma. *Oman journal of ophthalmology*. 2012; 5: 1: 3–9. doi: 10.4103/0974-620X.94718
21. Yan B, Fu T, Liu Y, et al. 99mTc-3PRGD2 single-photon emission computed tomography/computed tomography for the diagnosis of choroidal melanoma: A preliminary STROBE-compliant observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Oct; 97 (40): e12441. doi: 10.1097/MD.00000000000012441
22. Lorenzo D, Piulats JM, Ochoa M, et al. Clinical predictors of survival in metastatic uveal melanoma *Jpn J Ophthalmol*. 2019 Mar; 63 (2): 197–209. doi: 10.1007/s10384-019-00656-9
23. Freton A, Chin KJ, Raut R, Tena LB, et al. Initial PET/CT staging for choroidal melanoma: AJCC correlation and second nonocular primaries in 333 patients. *European Journal of Ophthalmology*. 2012; 22 (2): 236–43. doi:10.5301/ejo.5000049
24. de Lange MJ, Nell RJ, van der Velden PA. Scientific and clinical implications of genetic and cellular heterogeneity in uveal melanoma. *Molecular Biomedicine*. 2021; 2 (1): 25. doi: 10.1186/s43556-021-00048-x
25. Marshall E, Romaniuk C, Ghaneh P, et al. MRI in the detection of hepatic metastases from high-risk uveal melanoma: a prospective study in 188 patients. *Br J Ophthalmol*. 2013 Feb; 97 (2): 159–63. doi: 10.1136/bjophthalmol-2012-302323
26. Rantala ES, Peltola E, Helminen H, Hernberg M, Kivelä TT. Hepatic ultrasonography compared with computed tomography and magnetic resonance imaging at diagnosis of metastatic uveal melanoma. *American Journal of Ophthalmology*. 2020; 216: 156–64. doi: 10.1016/j.ajo.2020.03.049
27. Servois V, Mariani P, Malhaire C, et al. Preoperative staging of liver metastases from uveal melanoma by magnetic resonance imaging (MRI) and fluorodeoxyglucose-positron emission tomography (FDG-PET). *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2010; 36 (2): 189–94. doi: 10.1016/j.ejso.2009.08.010
28. Shaw A, Gullerova M. Home and away: the role of non-coding RNA in Intracellular and Intercellular DNA damage response. *Genes*. 2021; 12 (10): 1475. doi: 10.3390/genes12101475
29. Statello L, Guo CJ, Chen LL, et al. Gene regulation by long non-coding RNAs and its biological functions. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2021; 22: 96–118. <https://doi.org/10.1038/s41580-020-00315-9>
30. Bande M, Fernandez-Diaz D, Fernandez-Marta B, et al. The role of non-coding RNAs in uveal melanoma. *Cancers*. 2020; 12 (10): 2944. doi: 10.3390/cancers12102944
31. Milán-Rois P, Quan A, Slack FJ, Somoza Á. The role of LncRNAs in uveal melanoma. *Cancers*. 2021; 13: 4041. <https://doi.org/10.3390/cancers13164041>
32. Stark MS, Gray Elin S, Isaacs T, et al. A panel of circulating MicroRNAs detects uveal melanoma with high precision. *Translational Vision Science & Technology*. 2019; 8 (6): 12. doi: 10.1167/tvst.8.6.12
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. Aughton K, Kalirai H, Coupland SE. MicroRNAs and uveal melanoma: understanding the diverse role of these small molecular regulators. *International Journal of Molecular Sciences*. 2020; 21 (16): 5648. doi: 10.3390/ijms21165648
35. Cookson VJ, Bentley MA, Hogan BV, et al. Circulating microRNA profiles reflect the presence of breast tumours but not the profiles of microRNAs within the tumours. *Cell Oncol (Dordr)*. 2012 Aug; 35 (4): 301–8. doi: 10.1007/s13402-012-0089-1
36. Aushev VN, Zborovskaya IB, Laktionov KK, et al. Comparisons of microRNA patterns in plasma before and after tumor removal reveal new biomarkers of lung squamous cell carcinoma *PloS one*. 2013 Oct 9; 8 (10): e78649. doi: 10.1371/journal.pone.0078649
37. Karami Fath M, Azami J, Masoudi A, et al. Exosome-based strategies for diagnosis and therapy of glioma cancer. *Cancer Cell International*. 2022; 22 (1): 262. doi: 10.1186/s12935-022-02642-7
38. Li W, Zhang Q, Tang L, et al. MicroRNA-486 as a biomarker for early diagnosis and recurrence of non-small cell lung cancer *PLoS One*. 2015; 10 (8): e0134220. doi: 10.1371/journal.pone.0134220
39. Wang H, Tan Z, Hu H, et al. MicroRNA-21 promotes breast cancer proliferation and metastasis by targeting LZTFL1. *BMC Cancer*. 2019; 19: 1–13. doi: 10.1186/s12885-019-5951-3
40. Fang Z, Tang J, Bai Y, et al. Plasma levels of microRNA-24, microRNA-320a, and microRNA-423-5p are potential biomarkers for colorectal carcinoma. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2015; 34 (1): 1–10. doi: 10.1186/s13046-015-0198-6
41. Im DH, Peng C-C, Xu L, et al. Potential of aqueous humor as a liquid biopsy for uveal melanoma. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022; 23 (11): 6226. doi: 10.3390/ijms23116226

Вклад авторов в работу: А.Ф. Бровкина — разработка концепции и дизайна исследования, написание текста статьи, финальная подготовка статьи к публикации; К.Б. Мирзаев — статистическая обработка данных и их интерпретация; Л.А. Кабардикова — сбор, статистическая обработка данных и их интерпретация, написание текста статьи; Н.Д. Цыбикова — сбор, статистическая обработка данных и их интерпретация.

Authors' contribution: A.F. Brovkina — development of the concept and design of the study, writing the text of the article, final preparation of the article for publication; K.B. Mirzaev — statistical data processing and interpretation; L.A. Kabardikova — collection, statistical processing of data and their interpretation, writing the text of the article; N.D. Tsybikova — collection, statistical processing of data and their interpretation.

Поступила: 31.12.2023. Переработана: 05.02.2024. Принята к печати: 06.02.2024

Originally received: 31.12.2023. Final revision: 05.02.2024. Accepted: 06.02.2024

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ / INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, ул. Баррикадная, д. 2/1, Москва, 123995, Россия

² Московский городской офтальмологический центр «ГБУЗ “Городская клиническая больница им. С.П. Боткина”» Департамента здравоохранения города Москвы, 2-й Боткинский пр-д, д. 5, Москва, 125284, Россия

Алевтина Федоровна Бровкина — академик РАН, д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры офтальмологии¹, врач-офтальмолог онкологического отделения², ORCID 0000-0001-6870-1952

Карин Бадавинович Мирзаев — д-р мед. наук, заведующий отделом персонализированной медицины НИИ молекулярной и персонализированной медицины¹, ORCID 0000-0002-9307-4994

Лейла Алимовна Кабардикова — аспирант кафедры офтальмологии¹, ORCID 0009-0000-8927-7978

Наталья Дашазэгбэевна Цыбикова — канд. мед. наук, врач-офтальмолог поликлинического отделения № 2², ORCID 0000-0003-2525-3082

Для контактов: Лейла Алимовна Кабардикова,
leila.kabardikova@yandex.ru

¹ Russian Medical Academy of Continuous Professional Education, 2/1, Barrikadnaya St., Moscow, 123995, Russia

² Botkin Hospital, Moscow, 5, 2nd Botkinsky proezd, Moscow, 125284, Russia

Alevtina F. Brovkina — Academician of RAS, Dr. of Med. Sci., professor, professor at the department of ophthalmology¹, ophthalmologist at the oncology department², ORCID 0000-0001-6870-1952

Karin B. Mirzaev — Dr. of Med. Sci., head of the department of personalized medicine of the Research Institute of Molecular and Personalized Medicine¹, ORCID 0000-0002-9307-4994

Leyla A. Kabardikova — PhD student, department of ophthalmology¹, ORCID 0009-0000-8927-7978

Natalia D. Tsybikova — Cand. of Med. Sci., ophthalmologist at the polyclinic department no.2², ORCID 0000-0003-2525-3082

For contacts: Leyla A. Kabardikova,
leila.kabardikova@yandex.ru