

<https://doi.org/10.21516/2072-0076-2019-12-3-30-36>

Клинико-инструментальные критерии риска метастазирования меланомы хориоидеи

И.Е. Панова — д-р мед. наук, профессор, заместитель директора по научной работе¹

О.С. Власова — врач-онколог, офтальмолог²

Е.И. Гюнтнер — канд. мед. наук, заведующая онкологическим офтальмологическим отделением²

Е.В. Самкович — врач-офтальмолог, младший научный сотрудник¹

А.Ю. Шаманова — канд. мед. наук, врач-патологоанатом², врач-офтальмолог³

¹ Санкт-Петербургский филиал ФГАУ «НМИЦ МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, 192283, Санкт-Петербург, ул. Ярослава Гашека, д. 21

² ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», 454087, Челябинск, ул. Блюхера, д. 42

³ МБУЗ «Городская клиническая больница № 2», 454080, Челябинск, пр. Ленина, д. 82

Целью данного исследования явилось изучение частоты и клинико-инструментальных критериев риска метастазирования меланомы хориоидеи (МХ). **Материал и методы.** Представлен детальный анализ клинического материала за период 2000–2018 гг., включающий 304 пациента с МХ, постоянно наблюдавшихся в условиях офтальмоонкологического центра многопрофильного онкологического учреждения. **Результаты.** Метастатическое поражение различных органов диагностировано у 66 (21,7 %) пациентов, средний возраст которых на момент верификации метастатического поражения составил $55,65 \pm 13,4$ года, в гендерном соотношении преобладали женщины (36 пациентов — 54,5 %). Метастазы в печень обнаружены у 63,6 %, в легкие — 4,5 %, множественные метастазы — у 31,9 % пациентов. При регулярном динамическом наблюдении критическим сроком выявления метастазов являлся интервал от 1 года до 5 лет — 77,2 % больных с метастатическим поражением и 16,8 % из общего числа пролеченных больных. Средние сроки метастазирования после ликвидационного лечения составили $27,75 \pm 22,06$ мес, при органосохранном — $61,57 \pm 50,32$ мес. Метастатический процесс диагностировался преимущественно при больших (63,6 %) и средних (28,8 %) МХ. Установлены критерии риска развития метастазов при МХ: мужской пол, презекваториальная локализация, грибовидная форма, большие размеры, пигментированная опухоль, трансудативная отслойка сетчатки, смешанный патогистологический вариант опухоли. **Заключение.** Установленные клинико-инструментальные критерии риска развития метастатического поражения при МХ следует учитывать при планировании диспансерного наблюдения за данной группой больных.

Ключевые слова: меланома хориоидеи, метастатическая болезнь, лечение меланомы хориоидеи, метастазы меланомы хориоидеи, критерии метастазирования, прогноз

Для цитирования: Панова И.Е., Власова О.С., Гюнтнер Е.И., Самкович Е.В., Шаманова А.Ю. Клинико-инструментальные критерии риска метастазирования меланомы хориоидеи. Российский офтальмологический журнал. 2019; 12 (3): 30–6. doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-3-30-36

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Determining the risk of metastasis of choroidal melanoma: clinical and instrumental criteria

I.E. Panova — Dr. Med. Sci., Professor, deputy director for science¹

O.S. Vlasova — oncologist, ophthalmologist²

E.I. Gyuntner — Cand. Med. Sci., head of department of oncological ophthalmology²

E.V. Samkovich — ophthalmologist, junior researcher of the scientific and educational department¹

A.Yu. Shamanova — Cand. Med. Sci., pathologist², ophthalmologist³

¹ St. Petersburg branch of S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Clinic, 21, Yaroslava Gasheka St., St. Petersburg, 192283, Russia

² Chelyabinsk regional clinical centre for oncology and nuclear medicine, 42, Blyukhera St., Chelyabinsk, 454087, Russia

³ City Clinical Hospital No 2, 82, Prospekt Lenina, 454080, Chelyabinsk, Russia
eyeren@yandex.ru

*The **purpose** was to study the prevalence of metastasis of choroidal melanoma (CM) and clinical and instrumental criteria of the risk of such metastasis. **Material and methods.** A detailed analysis of clinical material for the period of 2000–2018 is presented, involving 304 patients with CM under continuous observation by an ophthalmic oncology center of a multidisciplinary cancer institution. **Results.** Metastatic lesion of various organs was diagnosed in 66 (21.7 %) patients. The average age of patients at the time of metastatic lesion verification was 55.65 ± 13.4 years, with the number of women patients prevailing (36 patients out of 66, or 54.5 %). Liver metastases were found in 63.6 %, lungs metastases, 4.5 %, multiple metastases — 31.9 % of patients. With regular follow-up, the critical period for metastasis detection was between one to five years — 77.2 % of patients with metastatic lesions and 16.8 % of the total number of the treated patients. The average time of metastasis appearance after the liquidation treatment was 27.75 ± 22.06 months, in cases of organ preservation treatment it was 61.57 ± 50.32 months. A metastatic process was diagnosed predominantly in large (63.6 %) and medium (28.8 %) CM. The risk criteria for metastatic development in CM were found to be: male gender, pre-equatorial localization, fungoid shape, large tumor size, pigmented tumor, transudative retinal detachment, mixed histopathological tumor variant. **Conclusion.** The established clinical and instrumental criteria of the risk of metastatic lesion in choroidal melanoma should be considered when planning follow-up monitoring of this group of patients.*

Keywords: choroidal melanoma, metastatic disease, treatment of choroidal melanoma, choroidal melanoma metastases, metastasis criteria, prognosis

For citation: Panova I.E., Vlasova O.S., Gyuntner E.I., Samkovich E.V., Shamanova A.Yu. Determining the risk of metastasis of choroidal melanoma: clinical and instrumental criteria. Russian ophthalmological journal. 2019; 12 (3): 30-6 (In Russian). doi: 10.21516/2072-0076-2019-12-3-30-36

Conflict of interests: there is no conflict of interests.

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

Меланома хориоидеи (МХ) занимает второе место в структуре злокачественных новообразований глазного яблока, ее заболеваемость варьирует в диапазоне 0,7 до 1,1 на 100 тыс. населения [1–4]. Несмотря на, казалось, относительно редкую частоту возникновения данной опухоли, каждая пятая (!) меланома, которая диагностируется онкологами, — это МХ [2]. МХ относится к меланоцитарным опухолям, которые возникают из клеток, содержащих пигмент меланин. Данная категория злокачественных новообразований отличается высокой агрессивностью в плане местного распространения, возникновения локорегионарных и отдаленных метастазов. По данным разных авторов, частота метастазирования варьирует

в диапазоне 12–50 %, риски метастатической болезни зависят от размеров опухоли, сроков наблюдения, клинико-морфологических характеристик МХ [3, 5–10].

В статистике общей онкологии МХ рассматривается в группе всех меланоцитарных поражений, что затрудняет получение точных статистических сведений о характере ее течения. Практически полное отсутствие преемственности у офтальмоонкологов и онкологов в диспансерном наблюдении данной категории пациентов затрудняет своевременную оценку распространенности процесса и тактику лечения.

Исследования последних десятилетий в области изучения молекулярно-генетических характеристик МХ свидетельствуют об ее значительных, отличных

от меланомы кожи особенностях, что в определенной степени определяет характер ее биологического поведения, а именно более позднее метастазирование (в ряде случаев — спустя 10–15 и более лет) [11–15]. Несмотря на значимость проведения подобных исследований, в рутинной клинической практике важным является выделение группы риска больных МХ по метастазированию с учетом клинических, в ряде случаев — патоморфологических критериев.

Изложенное выше послужило основанием для выполнения данного исследования, **ЦЕЛЬЮ** которого явилось изучение частоты и клинико-инструментальных критериев риска метастазирования МХ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С 2000 по 2018 г. в офтальмоонкологическом центре Челябинского областного клинического центра онкологии и ядерной медицины получили лечение 656 пациентов с увеальной меланомой. Диспансерное наблюдение проводилось в соответствии с Приказом МЗ РФ № 135 от 19.04.99 «О совершенствовании системы государственного ракового регистра». В данное исследование включено 304 пациента с МХ, постоянно наблюдавшихся в офтальмоонкологическом центре. Метастатическое поражение различных органов диагностировано у 66 больных.

В соответствии с классификацией J. Shields [16] у больных с диагностированными метастазами малые меланомы имели место у 5, средние — у 19, большие — у 42 больных. Градация стадийности процесса по системе TNM [17] у пациентов с метастатическим поражением МХ была следующая: II A, B стадия — 20 больных, III A, B, C стадия — 39, IV стадия — 7.

Средний возраст больных на момент верификации метастатического поражения составил $55,65 \pm 13,4$ года, в гендерном соотношении преобладали женщины (36 пациентов — 54,5 %).

Для установления клинико-инструментальных критериев риска возникновения метастатической болезни при МХ был проведен анализ клинико-патогистологических особенностей МХ в двух группах пациентов: в исследуемой группе (ИГ) с верифицированными метастазами (66 больных) и в контрольной группе (КГ, 85 больных), у которых в интервале от 5 до 18 лет после установления диагноза не было диагностировано метастазов. Для корректности проведения исследования обе группы больных были сопоставимы по размерам МХ: по классификации J. Shields [16] частота средних меланом в ИГ и КГ составила 28,79 и 38,82 %, больших — 59,09 и 50,85 % соответственно.

Диагноз МХ установлен на основании анамнеза, результатов клинико-инструментального, в ряде случаев — патогистологического обследования. Для оценки распространенности процесса применялось ультразвуковое исследование органов брюшной полости и регионарных лимфатических узлов (Philips

EPIQ 5), МРТ головного мозга и органов брюшной полости с контрастированием (GE Signa 1,5), мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) легких и средостения с контрастированием (Toshiba Aquilion 64, Toshiba Aquilion LB); позитронно-эмиссионная томография совмещенная с КТ (Biograph 40 Siemens, Biograph 64 Siemens).

При первичном обращении пациентов, в зависимости от стадии заболевания, применялись различные варианты лечения. Органосохранное лечение получили 69,5 % пациентов: в виде транспупиллярной термотерапии — 18,4 % пациентов, брахитерапии с использованием офтальмоаппликаторов Ru/Ro-106, СОД $125,4 \pm 12,3$ Гр — 12,3 % больных, сочетания данных методов — 38,3 % пациентов. Ликвидационное лечение выполнено у 30,5 % больных: в виде энуклеации с формированием опорно-двигательной культи биоматериалом «Аллоплант» — 29,9 % больных, экзентерации орбиты — 0,6 % больных.

У пациентов с метастатическим поражением размеры опухоли при проведении органосохранного лечения составляли $7,94 \pm 1,81$ мм, ширина основания — $12,10 \pm 1,77$ мм, при ликвидационном лечении — $11,63 \pm 2,97$ и $15,41 \pm 4,04$ мм соответственно.

Статистическая обработка результатов исследования проводилась в Microsoft Office Excel 2013. Достоверность различий возрастно-гендерных, клинических и патоморфологических данных у пациентов исследуемых групп определяли с помощью критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение частоты метастазирования МХ проведено у 304 пациентов, постоянно наблюдавшихся в условиях офтальмоонкологического центра многопрофильного онкологического учреждения, при этом в процессе динамического наблюдения метастазы МХ выявлены у 66 (21,7 %) из 304 больных. Как показывают другие исследования [3, 5–10], частота метастазирования МХ варьирует в диапазоне 12–50 %. Так, по данным С.В. Саакян и Т.В. Шириной [5], она составляет 14,2 % при сроках наблюдения $85,0 \pm 12,3$ мес. Как было сказано выше, за период 2000–2018 гг. в условиях регионарного специализированного офтальмоонкологического центра, который базируется в крупном многопрофильном онкологическом учреждении и имеет доступную специализированную медицинскую помощь, пролечено 656 пациентов из Челябинской области и других регионов Российской Федерации, однако при этом постоянно наблюдается только половина (!) пациентов с МХ. Можно предположить, что частота метастазирования при постоянном длительном наблюдении в выборке всех пациентов может быть значительно выше.

В нашем исследовании среди 66 больных с МХ метастазы в печень диагностированы у 63,6 %, легкие —

4,5 %, множественные метастазы в печень и легкие и другие органы имели место у 31,9 % пациентов. Полученные результаты совпадают с данными многочисленных исследований, указывающих на высокую частоту метастазирования МХ в печень (68–90 %), легкие (в сочетании с метастазами в печень) — 50 % [9, 18–21].

Диссеминация опухолевых клеток при МХ, в отличие от меланомы кожи, происходит гематогенным путем, и ее специфической особенностью является избирательное поражение печени. Данный факт определяется различными гипотезами (гемодинамической, молекулярного распознавания семени и почвы, экспрессией клетками МХ пептидов, в частности FHO- альфа1, рецепторы к которым находятся в печени) [19–24].

В процессе динамического наблюдения больных прирост частоты метастазирования МХ у регулярно наблюдавшихся пациентов выглядел следующим образом: в первый год метастазы МХ диагностировали у 10 больных, к третьему году — дополнительно у 31, к пяти годам — у 10 больных, в интервале 5–10 лет — у 10 пациентов, спустя 10 лет — у 5 (у одного больного время выявления метастазов установить не удалось).

Необходимо отметить, что у 3,3 % пациентов метастазы были выявлены в первый год наблюдения, что отражает их вероятное наличие при первичном обращении. По мнению ряда исследователей, частота выявления метастазов при первичном обращении варьирует в диапазоне 0,5–6,5 % случаев и прогрессивно увеличивается по мере длительности наблюдения, в ряде случаев метастазы могут выявляться спустя 15–20 лет от начала лечения [1, 8, 25, 26].

В нашем исследовании при регулярном динамическом наблюдении критическим сроком выявления метастазов является интервал от одного года до пяти лет — более половины больных с метастатической болезнью приходятся на этот период наблюдения, и именно в этот интервал метастазы диагностируются у 16,8 % из общего числа пролеченных больных (из 304) и 77,2 % больных с метастатическим поражением. Полученные данные согласуются с результатами ряда отечественных и зарубежных исследователей, свидетельствующих, что у 2/3 пациентов с

МХ метастазы диагностируются в первые 3 года от начала лечения [1, 8, 25, 27].

Зависимость возникновения метастазов МХ и сроков их выявления от вида проведенного лечения носит дискуссионный характер. По мнению одних авторов, брахитерапия более благоприятна в плане метастазирования и витального прогноза, другие считают, что диссеминация процесса не зависит от вида проведенного лечения [5, 10, 15, 27–31]. Согласно нашим данным, средние сроки метастазирования после ликвидационного лечения составили $27,75 \pm 22,06$ мес, при органосохранном — $61,57 \pm 50,32$ мес. Мы полагаем, что более ранние сроки верификации метастазов не зависят от вида проведенного лечения и определяются большими размерами опухоли, что обосновывает показания к энуклеации. Данный факт подтверждается также результатами анализа зависимости частоты выявления метастазов от размеров опухоли в различные сроки наблюдения (табл. 1).

Как показывают результаты данного анализа, метастатический процесс имел место более чем у половины больных с большими меланомами, у трети пациентов — при средних размерах опухоли и всего у 7,6 % больных с малыми меланомами. При этом, вне зависимости от размеров опухоли, метастазы преимущественно были выявлены в первые 5 лет от начала лечения (77,2 %).

Увеличение риска метастазирования МХ начиная со II–III стадии заболевания во многом объясняется результатами, полученными Г.Г. Зянгиной и В.Г. Лихванцевой [19]. По мере увеличения объемов опухоли, особенно за счет диаметра ее основания, отмечается эктазия сосудов вследствие стаза крови, в последующем сосуды обрастают опухолевыми клетками, развивается новая, порочная сосудистая сеть, дистрофические изменения в ткани опухоли, интенсивная клеточная пролиферация с вовлечением склеры, решетчатой пластинки, сетчатки. III стадия неопластического процесса является своего рода подготовительным этапом к метастазированию вследствие усиления миграционной активности опухолевых клеток с их интра- и экстраокулярной диссеминацией [19].

Полученные нами данные об увеличении частоты метастазирования при средних и больших мелано-

Таблица 1. Частота выявления метастазирования меланомы хориоидеи различных размеров в зависимости от сроков наблюдения
Table 1. The frequency of metastasis of choroidal melanoma (CV) of various sizes detection depending on the time of observation

Размеры МХ CM size	Количество, % Number, %	До 5 лет, % Up to 5 years, %	5–10 лет, % 5–10 years, %	10 и более лет, % 10 years or more, %
Малые Small	5–7,6	5–100	—	—
Средние Medium	19–28,8	14–73,6	4–21	3–15,7
Большие Big	42–63,6	32–76,1	6–14,2	2–4,7
Всего Total	66–100	51–77,2	10–15,2	5–7,6

мах находятся в полном соответствии с результатами других отечественных и зарубежных исследователей и отражают динамику процесса метастатической болезни, когда по мере увеличения размеров образования появляется особая популяция клеток, способных открепиться от опухолевой массы, циркулировать в кровотоке и поражать различные органы и ткани [20, 30–34].

В данном контексте особого внимания заслуживает исследование А. Ulmer и соавт. [35], которые при изучении циркулирующих клеток меланомы в периферической крови у больных с увеальной меланомой установили, что у 19 % больных с МХ в периферическом кровотоке выявляются опухолевые клетки, при этом авторы показали увеличение количества этих клеток у пациентов с большими меланомами преэкваториальной локализации [35]. Дальнейшее изучение зависимости выявления опухолевых клеток МХ в периферической крови от применения различных видов лечения не обнаружило закономерностей, однако были получены результаты, свидетельствующие

о том, что проведение лечения МХ способствовало уменьшению (хоть и не достоверно значимому) количества циркулирующих в периферическом кровотоке опухолевых клеток [36].

Для выявления значимых в плане риска метастазирования клиничко-инструментальных критериев МХ мы провели сравнительный анализ возрастнo-гендерных, клинических и патоморфологических данных у пациентов ИГ (с метастазами) и КГ (табл. 2).

Сравнительный анализ возрастнo-гендерных различий в исследуемых группах показал, что у мужчин достоверно чаще выявляются метастазы, что согласуется с рядом исследований [1, 3, 9]. Анализ среднего возраста на момент установления диагноза не выявил достоверных различий в исследуемых группах, что может быть связано с небольшой выборкой пациентов. Так, в исследовании С. Shields и соавт. [3] на значительной выборке длительно наблюдавшихся пациентов установлено, что метастазирование МХ достоверно чаще отмечается в старшей возрастной группе (старше 60 лет).

Таблица 2. Сравнительный анализ клиничко-инструментальных критериев риска метастазирования МХ
Table 2. Comparative analysis of clinical and instrumental risk criteria for choroidal melanoma metastasis

Критерии Criteria	Основная группа (%) Study group (%) n = 66	Контрольная группа (%) Control group (%) n = 85	p
Возраст (средний), лет Age (average), years	52,19 ± 12,24	54,70 ± 12,46	> 0,05
Мужчины Men	n = 30 (45,45)	n = 24 (28,24)	> 0,05
Женщины Women	n = 36 (54,55)	n = 61 (71,76)	> 0,05
Преэкваториальная локализация Preequatorial localization	n = 30 (45,5)	n = 19 (22,4)	< 0,05
Постэкваториальная локализация Postequatorial localization	n = 36 (54,5)	n = 66 (77,6)	< 0,05
Форма опухоли — узловая Tumor form — nodular	n = 38 (57,6)	n = 73 (85,9)	< 0,05
Форма опухоли — грибовидная Tumor form — mushroom shape	n = 28 (42,4)	n = 12 (14,1)	< 0,05
Цвет — пигментированная Color — pigmented	n = 62 (93,9)	n = 66 (77,6)	< 0,05
Цвет — беспигментная Color — pigmentless	n = 4 (6,4)	n = 19 (22,4)	< 0,05
Размеры — малые Size — small	n = 5 (7,9)	n = 3 (3,5)	> 0,05
Размеры — средние Size — medium	n = 19 (30,15)	N = 36 (42,3)	> 0,05
Размеры — большие Size — big	n = 42 (63,6)	n = 46 (54,1)	< 0,05
Осложнения — транссудативная отслойка сетчатки Complications — transudative retinal detachment	n = 55 (83,3)	n = 40 (59,7)	< 0,05
Патогистологические особенности: Histopathological features:			
Эпителиоидноклеточная Epithelioid cell	n = 11 (25,6)	n = 7 (36,8)	< 0,05
Веретенноклеточная Spindle cell	n = 8 (18,6)	n = 5 (26,3)	< 0,05
Смешанноклеточная Mixed cell	n = 18 (41,86)	n = 6 (31,6)	> 0,05

Как свидетельствуют результаты, представленные в таблице 2, метастазы МХ достоверно чаще диагностировались при следующих клинко-морфологических характеристиках опухоли: преэкваториальная локализация, грибовидная форма (с наличием прорыва мембраны Бруха), большие размеры, пигментированная, транссудативная отслойка сетчатки (в том числе у 4 пациентов с геморрагическим компонентом), смешанный патогистологический вариант.

Полученные данные находятся в полном соответствии с целым рядом исследований, что определяет необходимость тщательного наблюдения за пациентами с данными клинко-морфологическими характеристиками МХ [1, 3, 5, 9, 18, 27].

Анализ клинко-инструментальных характеристик МХ при множественном метастазировании показал, что они выявляются у пациентов с пигментированными меланомами больших размеров (высота $10,6 \pm 7,5$ мм, ширина основания — $13,6 \pm 6,7$ мм), сопровождающимися выраженным транссудативным компонентом.

Установленные отличительные клинко-инструментальные критерии, характерные для пациентов с метастатической МХ, следует учитывать в планировании диспансеризации.

ВЫВОДЫ

1. На основе клинко-инструментального мониторинга 304 пациентов с МХ за период 2000–2018 гг. установлено, что частота метастазирования составляет 21,7 %, в первые 5 лет метастазы диагностируются у 16,8 % из общего числа пролеченных больных.

2. Изолированное поражение печени у больных с метастатической МХ отмечено в 63,6 % случаев, легких — в 4,5 %, множественные метастазы — у 31,9 % пациентов.

3. Метастатический процесс диагностировался преимущественно при больших (63,6 %) и средних (28,8 %) МХ, при этом средние сроки метастазирования после ликвидационного лечения составили $27,75 \pm 22,06$ мес, после органосохранного — $61,57 \pm 50,32$ мес.

4. Установлены следующие клинко-инструментальные критерии риска развития метастазов при МХ: мужской пол, преэкваториальная локализация, грибовидная форма, большие размеры, пигментированная, транссудативная отслойка сетчатки, смешанный патогистологический вариант.

5. Установленные клинко-инструментальные критерии риска развития метастатического поражения при МХ следует учитывать при планировании диспансерного наблюдения за данной группой больных.

Литература/References

- Бровкина А. Ф. Офтальмоонкология. Руководство для врачей. Москва: Медицина; 2002.
Brovkina A.F. Ophthalmooncology. Guidelines for physicians. Moscow: Meditsina; 2002 (in Russian).

- Vazhenin A.B., Panova I.E. Избранные вопросы онкоофтальмологии. Москва: РАМН; 2006.*
Vazhenin A.V., Panova I.E. Selected issues of oncoophthalmology Moscow: RAMN; 2006 (in Russian).
- Shields C.L., Kaliki S., Furuta M., Mashayekhi A., Shields J.A. Clinical spectrum and prognosis of uveal melanoma based on age at presentation in 8,033 cases. Retina. 2012; 32 (7): 1363–72. doi: 10.1097/IAE.0b013e31824d09a8*
- Бровкина А. Ф., Панова И. Е., Саакян С. В. Офтальмоонкология: новое за последние два десятилетия. Вестник офтальмологии. 2014; 130 (6): 13–9.*
Brovkina A.F., Panova I.E., Saakyan S.V. Ophthalmooncology: new over the past two decades. Vestnik oftal'mologii. 2014; 130 (6): 13–9 (in Russian).
- Саакян С. В., Ширин Т. В. Анализ метастазирования и выживаемости больных увеальной меланомой. Опухоли головы и шеи. 2012; 2: 53–6.*
Saakyan S.V., Shirina T.V. Analysis of metastasis and survival of patients with uveal melanoma. Opukholi golovy i shei. 2012; 2: 53–6 (in Russian).
- Beran T.M., McCannel T.A., Stanton A.L., Straatsma B.R., Burgess B.L. Reactions to and desire for prognostic testing in choroidal melanoma patients. J. Genetic counseling. 2009; 18 (3): 265–74.*
- Bandarchi B., Ma L., Navab R., Seth A., Rasty G. From melanocyte to metastatic malignant melanoma. Dermatol. Res. Pract. 2010; 2010. pii: 583748. doi: 10.1155/2010/583748*
- Бровкина А. Ф., Вальский В. В., Зарубей Г. Д. Метастатическое поражение печени у больных с увеальной меланомой. Вестник офтальмологии. 1998; 1 (21): 21–3.*
Brovkina A.F., Val'skiy V.V., Zarubey G.D. Metastatic liver damage in patients with uveal melanoma. Vestnik oftal'mologii. 1998; 1 (21): 21–3 (in Russian).
- Damato B.E., Heimann H., Kalirai H., Coupland S.E. Age, survival predictors, and metastatic death in patients with choroidal melanoma: tentative evidence of a therapeutic effect on survival. JAMA ophthalmology. 2014; 132 (5): 605–13. doi:10.1001/jamaophthalmol.2014.77*
- Damato B., Eleuteri A., Taktak A.F., Coupland S.E. Estimating prognosis for survival after treatment of choroidal melanoma. Progress in retinal and eye research. 2011; 30 (5): 285–95. https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2011.05.003*
- Zakka K.A., Foos R.Y., Omphroy C.A., Straatsma B.R. Malignant melanoma. Analysis of an autopsy population. Ophthalmology. 1980; 87 (549): 56–8.*
- Shields J.A., Shields C.L. Management of posterior uveal melanoma: past, present, and future: the 2014 Charles L. Schepens lecture. Ophthalmology. 2015; 122 (2): 414–28. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.08.046*
- Shields C.L., Ganguly A., Bianciotto C.G., et al. Prognosis of uveal melanoma in 500 cases using genetic testing of fine-needle aspiration biopsy specimens. Ophthalmology. 2011; 118 (2): 396–401. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2010.05.023*
- Саакян С. В., Цыганков А. Ю., Амирян А. Г., Скляр Н. В., Заletaev Д. В. Выживаемость при увеальной меланоме: роль молекулярно-генетических факторов. Вестник офтальмологии. 2016; 132 (1): 3–9. doi:10.17116/oftalma201613213-9*
Saakyan S.V., Tsygankov A.Yu., Amiryany A.G., Sklyarova N.V., Zaletaev D.V. Survival in uveal melanoma: the role of molecular genetic factors. Vestnik oftal'mologii. 2016; 132 (1): 3–9 (in Russian). doi:10.17116/oftalma201613213-9
- Singh A.D., Turell M.E., Topham A.K. Uveal melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. Ophthalmology. 2011; 118 (9): 1881–5. https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.01.040*
- Shields J.A. Diagnosis and management of intraocular tumors. St. Louis. CV Mosby. 1983: 279–321.*
- Собин Л. Х., Господарович М. К., Виттекинд К. TNM. Классификация злокачественных опухолей. Available at: https://www.logobook.ru/prod_show.php?object_uid=14096613*
Sobin L.H., Gospodarowicz M.K., Wittekind K. TNM. Classification of malignant tumors. (in Russian) Available at: https://www.logobook.ru/prod_show.php?object_uid=14096613
- Willson J.K., Albert D. M., Diener-West M., et al. 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; 119 (5): 670–6.
19. *Зиангирова Г.Г., Лихванцева В.Г.* Опухоли сосудистого тракта глаза. Москва: Последнее слово; 2003.
Ziangirova G.G., Likhvantseva V.G. Tumors of the vascular tract of the eye. Moscow: Poslednee slovo; 2003 (in Russian).
 20. *Ewing J.* Metastasis. In: Neoplastic diseases: A Treatise on Tumours. Ed. J. Ewing. Philadelphia: W.B. Saunders; 1940: 62–74.
 21. *Dithmar S., Diaz C.E., Grossniklaus H.E.* Intraocular melanoma spread to regional lymph nodes: report of two cases. Retina (Philadelphia, Pa.). 2000; 20 (1): 76–9. doi: 10.1097/00006982-200001000-00014
 22. *Paget S.* The distribution of secondary growths in cancer of the breast. Cancer Metastasis Rev. 1989; 8 (2): 98–101.
 23. *Fidler I.J., Yano S., Zhang R.D., et al.* The seed and soil hypothesis; vascularization and brain metastases. Lancet Oncol. 2002; 3 (1): 53–7. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(01\)00622-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(01)00622-2)
 24. *Sugarbaker E.V.* Cancer metastasis: a product of tumor-host interactions. Curr. Probl. Cancer. 1979; 3 (7): 1–59.
 25. *Damato B.* The management of uveal melanoma in the next millennium. Ophthalmology Clinics of North America. 1999; 12 (4): 493–505.
 26. *Singh A.D., Rennie I.G., Kivela T., et al.* The Zimmerman–McLean–Foster hypothesis: 25 years later. Br. J. Ophthalmol. 2004; 88 (6): 962–7. <http://dx.doi.org/10.1136/bjo.2003.029058>
 27. *Бровкина А.Ф., Вальский В.В., Гусев Г.А., Пантелеева О.Г., Юровская Н.Н.* Риск метастазирования меланом хориоидеи после брахитерапии. Вестник офтальмологии. 2003; 2: 26–8.
Brovkina A.F., Val'skiy V.V., Gusev G.A., Panteleeva O.G., Yurovskaya N.N. Risk of choroidal melanoma metastasis after brachytherapy. Vestnik oftal'mologii. 2003; 2: 26–8 (in Russian).
 28. *Augsburger J.J., Correa Z.M., Freire J., Brady L.W.* Long-term survival choroidal and ciliary body melanoma after enucleation versus plaque radiotherapy. Ophthalmology. 1998; 105:1670–8.
 29. *Zakka K.A., Foos R.Y., Omphroy C.A., Straatsma B.R.* Malignant melanoma. Analysis of an autopsy population. Ophthalmology. 1980; 87: 549–56.
 30. *Бровкина А.Ф.* Современные аспекты лечения меланом хориоидеи: проблемы, дискуссионные вопросы. Вестник офтальмологии. 2006; 1 (13): 5–8.
Brovkina A.F. Modern aspects of the treatment of melanoma of the choroid: problems, debatable questions. Vestnik oftal'mologii. 2006; 1 (13): 5–8 (in Russian).
 31. *Бровкина А.Ф., Стояхина А.С., Чесалин И.П.* Брахитерапия меланом хориоидеи и вторичная энуклеация. Офтальмологические ведомости. 2014; 7 (2): 69–77.
Brovkina A.F., Stoyukhina A.S., Chesalin I.P. Brachytherapy with choroidal melanomas and secondary enucleation. Oftal'mologicheskie vedomosti. 2014; 7 (2): 69–77 (in Russian).
 32. *Schuster R., Bechrakis N. E., Stroux A., Busse A.* Prognostic relevance of circulating tumor cells in metastatic uveal melanoma. Oncology. 2011; 80 (1–2): 57–62. <https://doi.org/10.1159/000328283>
 33. *Torres V., Triozzi P., Eng C., et al.* Circulating tumor cells in uveal melanoma. Future Oncology. 2011; 7 (1): 101–9. <https://doi.org/10.2217/fon.10.143>
 34. *Folkmore C.M., Kuperwasser C.* Human breast cancer cell lines contain stem-like cells that self renew. Breast Cancer Res. 2008; 140: 62–73. <https://doi.org/10.1186/bcr1982>
 35. *Ulmer A., Beutel J., Susskind D., et al.* Visualization of circulating melanoma cells in peripheral blood of patients with primary uveal melanoma. Clinical Cancer Research. 2008; 14 (14): 4469–74. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-08-0012
 36. *Suesskind D., Ulmer A., Schiebel U., et al.* Circulating melanoma cells in peripheral blood of patients with uveal melanoma before and after different therapies and association with prognostic parameters: a pilot study. Acta Ophthalmologica. 2011; 89 (1): 17–24. <https://doi.org/10.1111/j.1755-3768.2009.01617.x>

Поступила: 24.01.2019

Принята к печати: 10.06.2019