

DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-1-83-91>

Уvealная меланома: значение молекулярно-генетического тестирования для раннего выявления метастатической болезни. Клинический случай

В.А. Яровая¹, А.В. Голанов², В.В. Назарова³, А.Р. Зарецкий⁴, И.А. Левашов¹, А.К. Кулагина¹, Т.В. Мельникова⁴, А.Д. Матяева¹, А.А. Яровый¹

¹ ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Минздрава России; Россия, 127486 Москва, Бескудниковский б-р, 59а;

² ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Минздрава России; Россия, 125047 Москва, ул. 4-я Тверская-Ямская, 16;

³ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; Россия, 115478 Москва, Каширское шоссе, 23;

⁴ ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; Россия, 117997 Москва, ул. Островитянова, 1

Контакты: Анастасия Кирилловна Кулагина nasty.kulagina2209@gmail.com

На сегодняшний день остается актуальным вопрос не только своевременной диагностики и лечения пациентов с увеальной меланомой (УМ), но и прогнозирования этой патологии. Технология тонкоигольной аспирационной биопсии (ТИАБ) позволяет оценивать риск развития метастатической болезни на материале опухоли у пациентов, которым проводится органосохраняющее лечение, путем исследования цитологических и молекулярно-генетических прогностических маркеров в материале первичной опухоли. Представленный клинический случай описывает впервые выявленную местнораспространенную (Т3а) УМ, показывает возможности органосохраняющего лечения с использованием стереотаксической радиохирургии «Гамма-Нож», а также демонстрирует целесообразность проведения комплексного прогностического тестирования, включающего анализ морфологических и молекулярно-генетических факторов прогноза. Результаты данного тестирования позволили рекомендовать более частый режим мониторинга метастатической болезни, что в конечном счете привело к раннему обнаружению метастатических очагов в печени с последующим успешным их лечением.

Ключевые слова: увеальная меланома, тонкоигольная аспирационная биопсия, молекулярно-генетическое тестирование, прогностические классы, стереотаксическая радиохирургия «Гамма-нож», мониторинг метастатической болезни, метастазы в печени, клинический случай

Для цитирования: Яровая В.А., Голанов А.В., Назарова В.В. и соавт. Увеальная меланома: значение молекулярно-генетического тестирования для раннего выявления метастатической болезни. Клинический случай. Злокачественные опухоли 2024;14(1):83–91. DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-1-83-91>

Uveal melanoma: the value of molecular genetic testing for early detection of metastatic disease. Clinical case

V. A. Yarovaya¹, A. V. Golanov², V. V. Nazarova³, A. R. Zaretskii⁴, I. A. Levashov¹, A. K. Kulagina¹, T. V. Melnikova⁴, A. D. Matyayeva¹, A. A. Yarovoy¹

¹ S. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Ministry of Health of the Russia; 59A, Beskudnikovsky blvd, Moscow 127486, Russia;

² N. N. Burdenko National Scientific and Practical Center for Neurosurgery, Ministry of Health of the Russia; 16, 4-ya Tverskaya-Yamskaya St., Moscow 125047, Russia;

³ N. N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Ministry of Health of Russia; 23 Kashirskoe Shosse, Moscow 115478, Russia;

⁴ N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; 1 Ostrovityanova St., Moscow 117997, Russia

Contacts: Anastasiya Kirillovna Kulagina nasty.kulagina2209@gmail.com

To date, the issue of not only timely diagnosis and treatment of patients with uveal melanoma (UM), but also the prediction of this pathology remains relevant. The technology of fine needle aspiration biopsy (FNAB) makes it possible to assess the risk of developing metastatic disease using tumor specimen in patients undergoing organ-preserving

treatment by cytological and molecular genetic testing in the primary intraocular lesion. Here we present a case of newly identified locally advanced (T3a) UM, outline the possibilities of organ-preserving treatment using Gamma Knife stereotactic radiosurgery, and also demonstrate the feasibility of conducting a comprehensive prognostic testing on FNAB material, including cytological and molecular genetic and morphological prognostic factors. The results of this testing have made it possible to recommend a more frequent surveillance monitoring regime for metastatic disease, which ultimately led to the early detection of UM liver metastases, followed by their successful treatment.

Keywords: uveal melanoma, fine needle aspiration biopsy, molecular testing, prognostic classes, Gamma Knife stereotactic radiosurgery, surveillance for metastatic disease, liver metastases, case report

For citation: Yarovaya V.A., Golanov A.V., Nazarova V.V., et al. Uveal melanoma: the value of molecular genetic testing for early detection of metastatic disease. Clinical case. Zlokachestvennye opuholi = Malignant Tumors 2024;14(1):83–91. (In Russ.). DOI: <https://doi.org/10.18027/2224-5057-2024-14-1-83-91>

АКТУАЛЬНОСТЬ

Залогом успешного лечения увеальной меланом (УМ) (не только внутриглазной формы, но и диссеминированной) в настоящее время является тесное взаимодействие офтальмологов, радиотерапевтов, морфологов, генетиков и онкологов. В основе такого междисциплинарного подхода лежит выраженная органосохраняющая направленность в лечении УМ [1], что связано с отсутствием различий в выживаемости пациентов при сохранении глаза и при его удалении, а также новые принципы ведения пациентов, базирующиеся на возможности определения индивидуального риска развития метастазов УМ, их раннего выявления и лечения. Основой для определения раннего риска развития метастазов, в первую очередь, служит развитие прогностических генетических тестов [2], проведение которых возможно на материале опухоли, полученном при хирургическом удалении или тонкоигольной аспирационной биопсией (ТИАБ).

ЦЕЛЬ

Представить значение генетического тестирования УМ, проведенного на материале ТИАБ, для раннего выявления и лечения метастазов на примере одного клинического случая.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациент Г., 52 лет, в феврале 2021 года обратился в МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова с жалобами на «шторку» перед левым глазом, появившуюся около 1 месяца назад. При этом острота зрения слева составляла 1,0. При осмотре глазного дна на средней периферии нижне-наружного квадранта визуализирован бугристый темно-серый очаг с вторичной отслойкой сетчатки на склонах (рис. 1, а).

По данным УЗИ, максимальная высота очага составила 9,5 мм, максимальная протяженность основания — 11,8 мм, высота отслойки сетчатки — 3,5 мм (рис. 1, с).

С учетом клинических и инструментальных методов исследования диагностирована УМ (хориоидеи) левого глаза стадии Т3а, согласно American Joint Committee on Cancer, AJCC (категория Т). Для исключения возможной диссеминации опухоли проведено МРТ органов брюшной полости с контрастированием «Примовист» (Гадоксетовая кислота, BAYER, Германия) и КТ легких, по результатам которых патологических очагов не выявлено.

Единственным возможным методом органосохраняющего лечения явилась стереотаксическая радиохирургия «Гамма-нож», проведенная по технологии, описанной нами ранее [1]. Предписанная доза составила 30 Гр по 50% изодозе (рис. 2). На следующий день после облучения с прогностической целью выполнена трансквитреальная ТИАБ, на материале которой цитологически определена веретенноклеточная УМ (рис. 3, а-с), а методом ПЦР-РВ выявлена характерная для УМ драйверная мутация — с. 626А > Т, р. (Gln209Leu, Q209L) в экзоне 5 гена GNA11. Также на материале ТИАБ методом FISH были выявлены признаки делеции короткого плеча хромосомы 3 (3p) и амплификации длинного плеча хромосомы 8 (8q), что позволило установить у данного пациента крайне высокий риск развития метастазов УМ (4-й прогностический класс) [2]. В связи с полученными результатами пациенту было рекомендовано проведение МРТ брюшной полости с внутривенным контрастированием 1 раз в 3 месяца и КТ грудной клетки 1 раз в 4 месяца в рамках предложенного ранее режима мониторинга метастатической болезни при УМ с учетом прогностического класса [3].

Первое скрининговое МРТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием (через 3 месяца после установленного диагноза, май 2021 года) не показало никаких изменений. Повторное МРТ, проведенное с интервалом в 3 месяца (сентябрь 2021 года), выявило появление очага в S7 (рис. 4).

По результатам дополнительно проведенной позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ) всего тела (^{18}F -фтор-дезоксиглюкоза) с контрастированием, были определены очаги патологического накопления в печени, без четкой дифференцировки узлов: в S7 до 31 мм, SUVmax 36,28

и в S8 — до 16 мм, SUVmax 19,48. Для морфологической и иммуноцитохимической верификации очагов в печени выполнена core-биопсия, подтвердившая меланоцитарную природу образований.

В ноябре 2021 г. выполнена изолированная химиогипертермическая перфузия печени мелфаланом. В марте 2022 г.

при проведении повторного ПЭТ-КТ выявлена положительная динамика со стороны ранее пролеченных очагов в виде уменьшения их размеров и активности (в S7 размером 11×11 мм, SUVmax 5,5 и в S8 размером 8×9 мм, SUVmax 5,79), а также появление нового очага в S4 размером 13 мм, SUVmax 7,3, который, по результатам цитологического

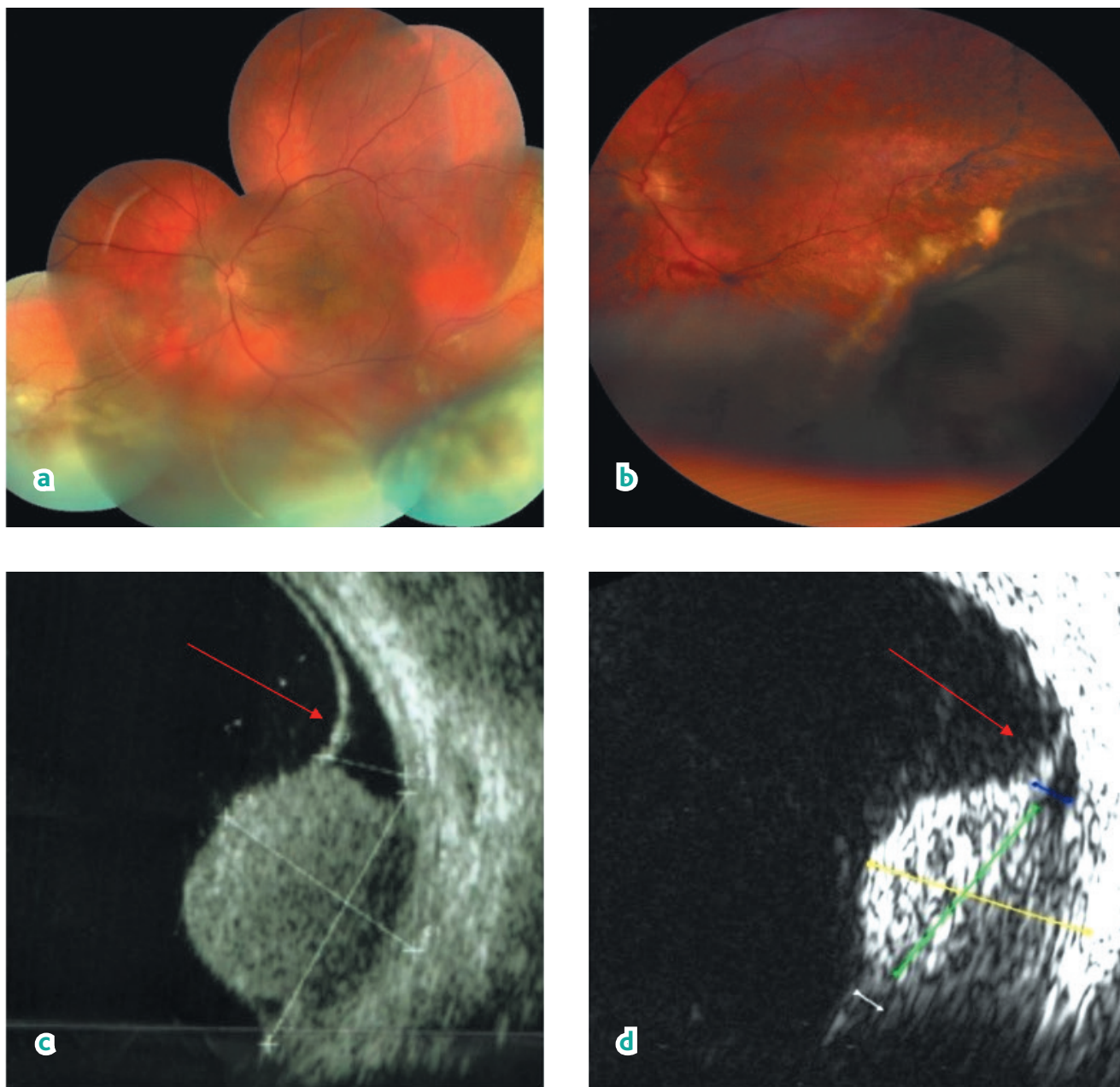


Рисунок 1. Картина глазного дна. а) До лечения: проминирующий пигментированный очаг в нижне-наружном сегменте, отслойка сетчатки в нижнем и наружном сегментах. б) После лечения: девитализированная опухолевая ткань с вторичными экссудативными и геморрагическими признаками. в) Ультразвуковое В-сканирование до начала лечения: проминирующий очаг 9,5×11,8 мм с локальной отслойкой сетчатки (красная стрелка). д) Ультразвуковое В-сканирование через 23 месяца от начала лечения: отмечается положительная динамика регрессии очага до 5,6×10,0 мм, локальная отслойка сетчатки уменьшилась (красная стрелка)

Figure 1. Ocular fundus picture. a) Before treatment: prominent pigmented lesion in the lower outer segment, retinal detachment in the lower and outer segments. b) After treatment: devitalized tumor tissue with secondary exudative and hemorrhagic signs. c) B-scan ultrasound before treatment: prominent lesion 9.5×11.8 mm with local retinal detachment (red arrow). d) B-scan ultrasound 23 months from the treatment start: regression of the lesion to 5.6×10.0 mm, local retinal detachment has decreased (red arrow)

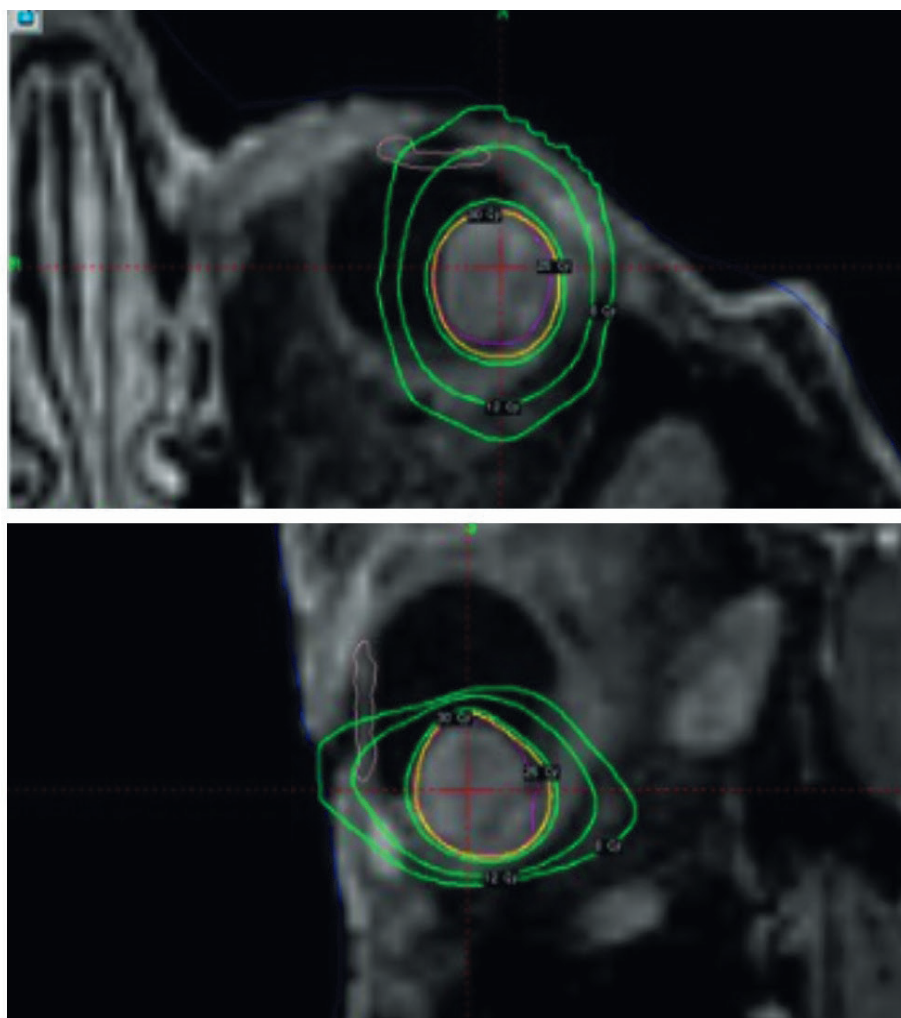


Рисунок 2. Планирование стереотаксической радиохирургии «Гамма-нож»

Figure 2. Planning for Gamma Knife stereotactic radiosurgery

исследования, соответствовал метастазу УМ. Выполнена криоабляция очага с последующим его полным регрессом по данным ПЭТ-КТ от июля 2022 г. Пациент находится под наблюдением без признаков прогрессии в течение 10 месяцев с момента последнего лечения.

При сроке наблюдения в 19 месяцев выявлена клинически полная регрессия внутриглазной меланомы: клинически определяется остаточный пигментированный опухолевый детрит, окруженный нежной зоной хорио-ретиальной атрофии без явлений отслойки сетчатки (рис. 1, b).

По результатам УЗИ на момент последнего осмотра максимальная высота образования составляет 5,6 мм, максимальная протяженность основания — 10,0 мм. При этом степень редукции опухоли определена на уровне 25% (рис. 1, d).

Купирование лучевых осложнений, а именно лучевой ретинопатии, возникшей на 3 месяц наблюдения, путем трехкратного интравитреального введения ингибиторов ангиогенеза «Луцентис» (Ранибизумаб, NOVARTIS

PHARMA, Швейцария) позволило сохранить зрение пациента на уровне 0,2 (рис. 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Средняя частота встречаемости УМ составляет 4,3 случаев на миллион, что примерно в 50 раз реже, чем встречаемость, например, кожной меланомы [4]. Так как патология является редкой, скрининг населения даже в развитых странах не проводится, а треть всех пациентов с диагнозом УМ имеют бессимптомный характер течения заболевания, что объясняет выявление УМ у представленного пациента на поздней стадии [5].

Большие размеры внутриглазного образования нередко являются показанием к энуклеации, считавшейся стандартным и единственным методом лечения до 1970-х годов [6]. Энуклеация и сейчас занимает важное место среди методов лечения УМ, однако современный вектор ведения пациентов критически сместился в пользу органо-

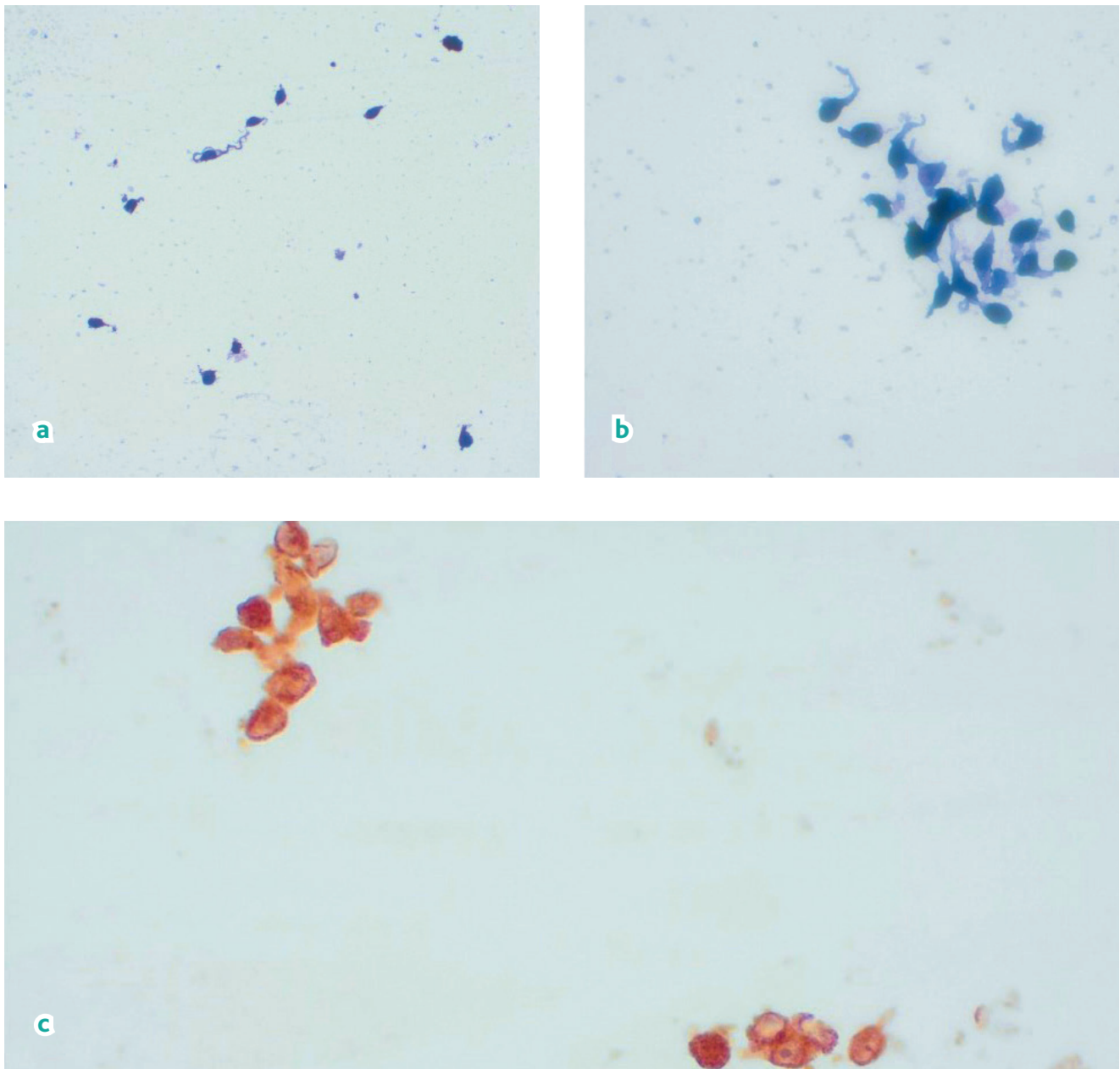


Рисунок 3. Цитологическое исследование биоптата. а) Увеальная меланома, преобладание клеток веретенообразной формы, выраженная пигментация цитоплазмы. Окрашивание азуром и эозином. Увеличение 20х. б) Увеальная меланома, преобладание клеток веретенообразной формы, выраженная пигментация цитоплазмы, клеточный полиморфизм. Окрашивание азуром и эозином. Увеличение 40х. в) Увеальная меланома. Единичные клетки округлой формы с интенсивной ядерной экспрессией BAP1, преобладание клеток веретенообразной формы с потерей ядерной экспрессии BAP1 и наличием выраженной цитоплазматической экспрессии. Иммуноцитохимическое исследование. Окрашивание диаминобензидином. Увеличение 40х

Figure 3. Cytological examination of the biopsy specimen. a) Uveal melanoma, predominance of spindle-shaped cells, pronounced cytoplasmic pigmentation. Azure and eosin staining. Magnification 20x. b) Uveal melanoma, predominance of spindle-shaped cells, pronounced cytoplasmic pigmentation, cellular polymorphism. Azure and eosin staining. Magnification 40x. c) Uveal melanoma. A few round-shaped cells with intense nuclear expression of BAP1, predominance of spindle-shaped cells with loss of nuclear expression of BAP1 and the presence of pronounced cytoplasmic expression. Immunocytochemical study. Diaminobenzidine staining. Magnification 40x

сохраняющих методик благодаря полученным данным, свидетельствующим об отсутствии различий в выживаемости пациентов при проведении органосохраняющего и ликвидационного лечения. Так, 5-, 10- и 12-летняя смерт-

ность у пациентов с гистологически подтвержденными метастазами УМ при проведении брахитерапии йодом-125 составила 10%, 18% и 21% соответственно, а при проведении энуклеации — 11%, 17% и 17% [6].

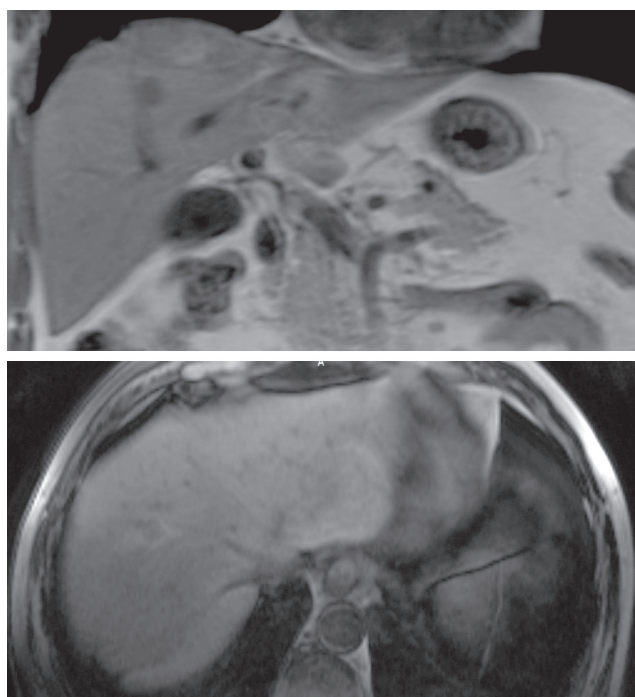


Рисунок 4. Магнитно-резонансная томография органов брюшной полости с внутривенным контрастированием с очагом метастазирования в S7 (26 × 29 мм) печени

Figure 4. Magnetic resonance imaging of the abdominal organs with intravenous contrast with metastasis in S7 (26 × 29 mm) of the liver

В настоящее время даже опухоли больших размеров могут быть успешно пролечены с использованием хирургических подходов и методов лучевой терапии, позволяя нередко сохранить не только глаз, но и зрение пациента. Так, брахитерапия с Ru-106 при УМ возможна в случае максимальной высоты образования до 8–10 мм [7], а эндорезекция (хирургическое удаление опухоли) позволяет сохранить глаза в случаях «грибовидных» центрально расположенных УМ на малом основании [8]. Для сохранения глаза при лечении «больших» УМ используются методы наружного облучения, такие как протонная терапия и стереотаксическая радиохирургия «Гамма-нож» [9]. Технология протонной терапии для лечения УМ, по данным имеющейся литературы, в РФ в настоящее время не представлена — последний пациент пролечен с использованием данной методики в 2011 году [10]. При этом стереотаксическая радиохирургия «Гамма-нож» активно и успешно применяется для лечения УМ, а опыт ее использования в РФ — с 2012 года [1,11]. Предписанные в представленном случае 30 Гр являются стандартными и соотносятся со средней дозой облучения УМ, описанной в самом крупном мета-анализе по стереотаксической радиохирургии «Гамма-нож», включающем 1010 пациентов из 52 медицинских центров [12]. Согласно тому же исследованию, контроль опухоли удается достичь в 96% (94–97%) случаев, регрессию — в 81% (70–90%), а осложнения встречаются у 43% (30–57%) пролеченных пациентов [12]. При этом сохранение неактивного опухолевого детрита, а также наличие лучевой ретинопатии,

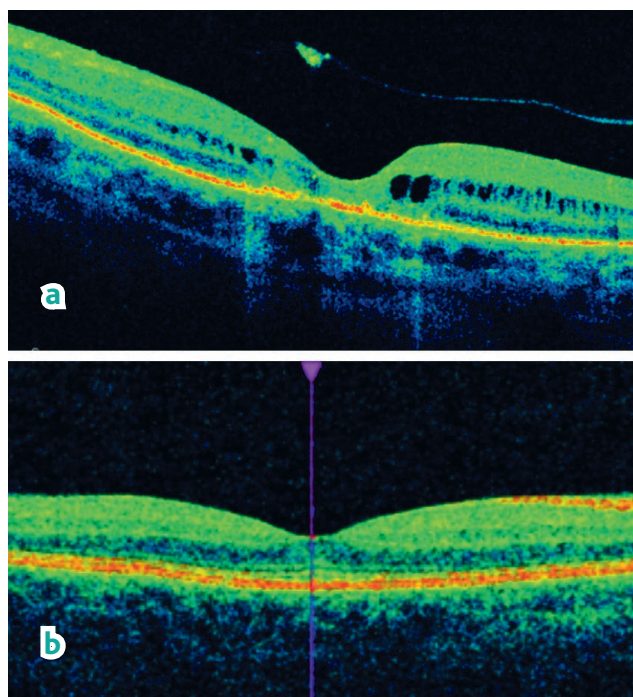


Рисунок 5. Данные оптической когерентной томографии. а) До лечения: кистозный отек в макулярной зоне, отслойка нейроретинального эпителия сетчатки. б) После трехкратного ИВВ ингибитора ангиогенеза: профиль сетчатки сохранен

Figure 5. Optical coherence tomography data. a) Before treatment: cystoid edema in the macular zone, retinal neuroepithelial detachment. b) After three-time intravenous angiogenesis inhibitor: the retinal profile is preserved

как в представленном случае, являются закономерными при любом лучевом лечении УМ больших размеров.

Большие размеры внутриглазной опухоли в представленном клиническом случае — высота 9,5 мм — являются неблагоприятным фактором риска развития метастазов УМ. Shields C.L. с соавт. было доказано, что с каждым миллиметром увеличения проминенции опухоли риск развития метастазов увеличивается, в частности вероятность диссеминации УМ при опухолях 8–9 мм и более 10 мм составляет 50% и 51% соответственно [3].

Риск развития метастазов УМ обусловлен не только клиническими факторами, но и в первую очередь генетическими, выявить которые удалось при проведении ТИАБ 25G. Для проведения ТИАБ УМ в отечественной практике используются тонкостенные биопсийные иглы, позволяющие получить информативный как цитологический, так и генетический материал [5]. Несмотря на цитологически верифицированный веретенноклеточный вариант УМ и имеющиеся данные об относительно «благоприятном» прогнозе такого морфологического типа УМ, примесь округлых клеток (3–5%), а также свидетельства о цитологической гетерогенности опухоли [13], заставляют относиться к данному прогностическому фактору несколько осторожно. При этом выявленные делеция 3p и амплификация 8q путем анализа маркерных регионов являются

значимыми факторами прогноза, неоднократно валидированными в различных исследованиях. Так, выживаемость пациентов при делеции хромосомы 3 варьирует от 42% до 54% при сроках наблюдения от 2 до 8 лет, а при увеличении копийности 8q составляет 21% при 3-летнем сроке наблюдения [14]. Известным является факт резкого ухудшения прогноза при комбинации двух таких изменений [2]. Именно это стало основанием для «усиленного», отличного от стандартного [15], общепринятого обследования пациента, позволившего выявить единичные метастатические очаги в печени малых размеров, лечение которых на ранних этапах развития может иметь большую эффективность [16] на фоне общих цифр 1-летней выживаемости, не превышающей 15% [3]. Такой низкий уровень выживаемости стабилен на протяжении последних 30 лет [17]. По данным авторов, используемые методы лечения не сказываются на повышении выживаемости пациентов с метастатической формой

УМ, а стабилизация процесса расценивается как успех. Проведенная у представленного пациента изолированная химиоперфузия печени, а также абляция метастатических опухолей, позволили добиться регрессии очагов в печени с последующей длительной стабилизацией, что лишний раз доказывает возможность увеличения выживаемости при комплексном лечении пациентов с единичными метастатическими очагами небольшого размера [4,18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Описанный клинический случай демонстрирует возможности и ценность молекулярно-генетического тестирования УМ, проведенного на материале ТИАБ первичной опухоли, для раннего выявления и лечения метастатической болезни.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Яровой А.А., Голанов А.В., Ильялов С.Р. и соавт. Стереотаксическая радиохирurgia «Гамма-нож» как альтернатива энуклеации у пациентов с увеальной меланомой (первые результаты). Офтальмохирургия 2014;2:74–80. Yarovoy A.A., Golanov A.V., Ilyalov S.R., et al. «Gamma-knife» stereotactic radiosurgery for large uveal melanoma as an alternative for enucleation (First results). Ophthalmic surgery 2014;2:74–80. (In Russ.)
2. Яровой А.А., Демидов Л.В., Зарецкий А.Р., Яровая В.А., Назарова В.В., Чудакова Л.В. и др. Способ определения тактики ведения пациентов с увеальной меланомой: Патент № 2019136524. 2019
3. Singh A.D., Bergman L., Seregard S. Uveal melanoma: epidemiologic aspects. Ophthalmol Clin North Am 2005;18(1):75–84. <https://doi.org/10.1016/j.ohc.2004.07.002>
4. Damato E.M., Damato B.E. Detection and time to treatment of uveal melanoma in the United Kingdom: an evaluation of 2384 patients. Ophthalmology 2012;119(8):1582–9. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.01.048>
5. Яровой А.А., Малюгин Э.Б., Яровая В.А. и соавт. Тонкоигольная аспирационная биопсия внутриглазных образований. Офтальмохирургия 2020;1:51–56. Yarovoy A.A., Malyugin E.B., Yarovaya V.A., et al. A fine needle aspiration biopsy of intraocular tumors. Ophthalmic surgery 2020;1:51–56. (In Russ.). <https://doi.org/10.25276/0235-4160-2020-1-51-56>
6. Margo C.E. The collaborative ocular melanoma study: an overview. Cancer Control 2004;11(5):304–309. <https://doi.org/10.1177/107327480401100504>
7. Яровой А.А. Органосохраняющее и функционально-сберегающее лечение меланомы хориоидеи на основе брахитерапии с рутением-106 и лазерной транспупиллярной термотерапии. Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2010. Yarovoy A.A. Organ-preserving and functional-saving treatment of choroidal melanoma based on brachytherapy with ruthenium-106 and laser transpupillary thermotherapy. Dis. ... doctor of medical sciences. Moscow, 2010. (In Russ.)
8. Shah A.A., Bourne T.D., Murali R. BAP1 protein loss by immunohistochemistry: a potentially useful tool for prognostic prediction in patients with uveal melanoma. Pathology 2013;45(7):651–6. <https://doi.org/10.1097/PAT.0000000000000002>
9. Damato B., Kacpersek A., Errington D., Heimann H. Proton beam radiotherapy of uveal melanoma. Saudi J Ophthalmol 2013;27(3):151–157. <https://doi.org/10.1016/j.sjopt.2013.06.014>
10. Саакян С.В., Бородин Ю.И., Ширина Т.В. Оценка эффективности лечения и выживаемости больных увеальной меланомой после лечения медицинским узким протонным пучком. Радиология-практика 2012;6:49–53. Saakyan S.V., Borodin Yu.I., Shirina I.V. Evaluation of the effectiveness of treatment and survival of patients with uveal melanoma after treatment with a medical narrow proton beam. Radiology practice 2012;6:49–53
11. Синявский О.А., Трояновский Р.Л., Иванов П.И. и соавт. Пятилетний опыт резекции увеальных меланом после стереотаксической радиохирurgical с использованием гамма-ножа. Современные технологии в офтальмологии 2018;1:316–319. Sinyavsky O.A., Troyanovsky R.L., Ivanov P.I., et al. Five-year experience in resection of uveal melanomas after stereotactic radiosurgery using a gamma knife. Modern technologies in ophthalmology 2018;1:316–319
12. Parker T., Rigney G., Kallos J., et al. Gamma knife radiosurgery for uveal melanomas and metastases: a systematic review and meta-analysis. Lancet Oncol 2020;21(11):1526–1536. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30459-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30459-9)

13. Shields C.L., Say E.A. T., Hasanreisoglu M., et al. Personalized prognosis of uveal melanoma based on cytogenetic profile in 1059 patients over an 8-year period: the 2017 Harry S. Gradle Lecture. *Ophthalmology* 2017;124(10):1523–1531. <https://doi.org/10.1016/j.opthta.2017.04.003>
14. Cicinelli M.V., Nicola M.D., Gigliotti C.R., et al. Predictive factors of radio-induced complications in 194 eyes undergoing gamma knife radiosurgery for uveal melanoma. *Acta Ophthalmol* 2021;99(8):e1458–e1466. <https://doi.org/10.1111/aos.14814>
15. Яровая В.А. Прогностическая тонкоигольная аспирационная биопсия увеальной меланомы. Дис. ... канд. ме. наук. М., 2020.
Yarovaya V.A. Prognostic fine needle aspiration biopsy of uveal melanoma. Dis. ... candidate of medical sciences. Moscow, 2010. (In Russ.)
16. Kilic E., Naus N.C., van Gils W., et al. Concurrent loss of chromosome arm 1p and chromosome 3 predicts a decreased disease-free survival in uveal melanoma patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005;46(7):2253–7. <https://doi.org/10.1167/iovs.04-1460>
17. Singh N., Bergman L., Seregard S., Singh A.D. Uveal melanoma: epidemiologic aspects. *Clinical Ophthalmic Oncology. Uveal Tumors* 2014:75–88. https://doi.org/10.1007/978-3-642-54255-8_6
18. Carvajal R.D., Schwartz G.K., Tezel T., et al. Metastatic disease from uveal melanoma: treatment options and future prospects. *Br J Ophthalmol* 2017;101(1):38–44. <https://doi.org/10.1136/bjophthalmol-2016-309034>

Вклад авторов

В.А. Яровая: разработка концепции и дизайна исследования, получение и обработка данных, анализ и интерпретация полученных данных, написание и редактирование текста;
А.В. Голанов: анализ и интерпретация полученных данных;
В.В. Назарова: получение и обработка данных, анализ и интерпретация полученных данных;
А.Р. Зарецкий: получение и обработка данных, анализ и интерпретация полученных данных;
И.А. Левашов: анализ и интерпретация полученных данных, написание и редактирование текста;
А.К. Кулагина: анализ и интерпретация полученных данных, написание и редактирование текста;
Т.В. Мельникова: анализ и интерпретация полученных данных;
А.Д. Матяева: написание и редактирование текста;
А.А. Яровой: разработка концепции и дизайна исследования, получение и обработка данных, анализ и интерпретация полученных данных, окончательное утверждение статьи.

ORCID авторов

Яровая Вера Андреевна
<https://orcid.org/0000-0001-8937-7450>
Голанов Андрей Владимирович
<https://orcid.org/0000-0002-0976-4547>
Назарова Валерия Витальевна
<https://orcid.org/0000-0003-0532-6061>
Зарецкий Андрей Ростиславович
<https://orcid.org/0000-0002-7778-6617>
Левашов Илья Андреевич
<https://orcid.org/0000-0001-6949-1002>

Authors' contribution

V.A. Yarovaya: developing the research concept and design, receiving and processing data, analysis and interpretation of the obtained data, writing and editing article;
A.V. Golanov: analysis and interpretation of the obtained data;
V.V. Nazarova: receiving and processing data, analysis and interpretation of the obtained data;
A.R. Zaretskii: receiving and processing data, analysis and interpretation of the obtained data;
I.A. Levashov: analysis and interpretation of the obtained data, writing and editing article;
A.K. Kulagina: analysis and interpretation of the obtained data, writing and editing article;
T.V. Melnikova: analysis and interpretation of the obtained data;
A.D. Matyaeva: writing and editing article;
A.A. Yarovoy: developing the research concept and design, receiving and processing data, analysis and interpretation of the obtained data, final approval of the article.

ORCID of authors

Yarovaya Vera Andreevna
<https://orcid.org/0000-0001-8937-7450>
Golanov Andrei Vladimirovich
<https://orcid.org/0000-0002-0976-4547>
Nazarova Valeriya Vitalevna
<https://orcid.org/0000-0003-0532-6061>
Zaretskii Andrei Rostislavovich
<https://orcid.org/0000-0002-7778-6617>
Levashov Ilya Andreevich
<https://orcid.org/0000-0001-6949-1002>

Кулагина Анастасия Кирилловна

<https://orcid.org/0009-0009-2504-5719>

Мельникова Надежда Васильевна

<https://orcid.org/0000-0002-5483-8592>

Матяева Ангелина Дмитриевна

<https://orcid.org/0000-0001-7543-619X>

Яровой Андрей Александрович

<https://orcid.org/0000-0002-7075-0734>

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии возможных конфликтов интересов.

Финансирование. Статья подготовлена без спонсорской поддержки.

Статья поступила в редакцию 12.05.2023,
прошла рецензирование 04.09.2023,
принята в печать 06.09.2023

Kulagina Anastasiya Kirillovna

<https://orcid.org/0009-0009-2504-5719>

Melnikova Nadezhda Vasilevna

<https://orcid.org/0000-0002-5483-8592>

Matyaeva Angelina Dmitrievna

<https://orcid.org/0000-0001-7543-619X>

Yarovoi Andrei Aleksandrovich

<https://orcid.org/0000-0002-7075-0734>

Conflict of interest. The authors declare that there are no possible conflicts of interest.

Funding. The article was prepared without sponsorship.