



© В.А. Яровая, И.А. Левашов, А.А. Яровой

Многофакторная система прогнозирования риска метастазирования увеальной меланомы

Федеральное государственное автономное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр «Межотраслевой научно-технический комплекс «Микрохирургия глаза» имени академика С.Н. Федорова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Москва, Российская Федерация

© Vera A. Yarovaya, Iliya A. Levashov, Andrey A. Yarovoy

Prognostic Multifactorial System Predicting Risk of Metastasis in Uveal Melanoma

S.N. Fyodorov Eye Microsurgery Federal State Institution, Moscow, the Russian Federation

Введение. Прогнозирование течения увеальной меланомы (УМ) подразумевает анализ клинических, морфологических и генетических особенностей опухоли — многочисленных и разнородных по своей природе факторов. Отсутствие единого прогностического подхода затрудняет стратификацию рисков метастазирования УМ как в клинической практике, так и при информировании пациента о прогнозе заболевания, что обуславливает актуальность в разработке собственной прогностической системы.

Цель. Разработка комплексной системы индивидуального прогнозирования риска метастазирования УМ с учетом клинических, морфологических и молекулярно-генетических факторов.

Материалы и методы. Всего были отобраны данные 202 пациентов с УМ. В качестве первичного метода лечения в 57 % случаев проводилась энуклеация ($n = 115$), в 43 % случаях ($n = 83$) — лучевая терапия. При органосохраняющем лечении материал для цитологического и молекулярно-генетического исследования был получен с помощью тонкоигольной аспирационной биопсии (ТИАБ). Оценивались ключевые клинические (размер и локализация опухоли, пол и возраст), морфологические (клеточный тип и инвазия в цилиарное тело) и молекулярно-генетические (мутации в генах *EIF1AX*, *SF3B1*, *PPARG*, *MYC*) факторы.

Результаты. Средний срок наблюдения составил 42 мес. (медиана 35, min 1, max 182). В данный период было отмечено 78 случаев метастазирования (39 %). Были определены факторы, статистически значимо ($p < 0,01$) влияющие на риск метастазирования УМ: размер, локализация и клеточный тип опухоли, мутации в генах *EIF1AX*, *PPARG*, *MYC*.

Выводы. Разработанная комплексная система прогнозирования риска метастазирования увеальной меланомы, учитывающая эти факторы, позволила стратифицировать риск метастазирования по баллам и выделить три достоверно различающихся между собой ($p < 0,01$) категории прогноза: «неблагоприятный», «средний» и «благоприятный». Система требует валидации на данных других пациентов с УМ.

Ключевые слова: офтальмоонкология; увеальная меланомы; метастазирование; прогнозирование

Для цитирования: Яровая В.А., Левашов И.А., Яровой А.А. Многофакторная система прогнозирования риска метастазирования увеальной меланомы. *Вопросы онкологии*. 2024; 70(4): 669-676.-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-4-669-676

Introduction. Predicting the course of uveal melanoma (UM) involves the analysis of clinical, morphological and genetic features of the tumor, which are numerous and heterogeneous in nature. The lack of a unified prognostic approach makes it difficult to stratify the risk of UM metastasis both in clinical practice and in informing patients about the prognosis of the disease, making the development of our own prognostic system a priority.

Aim. To develop a complex system for personalized prognosis of the risk of UM metastasis, taking into account clinical, morphological and molecular genetic factors.

Materials and Methods. 202 UM patients were included in the study. Enucleation was performed as primary treatment in 57% of cases ($n=115$) and radiotherapy in 43% of cases ($n=83$). Tumor material for cytological and molecular genetic studies was obtained by fine-needle aspiration biopsy (FNAB) in case of eye-sparing treatment. Key clinical (tumor size and localization, sex and age), morphological (cell type and ciliary body involvement) and molecular genetic (mutations in *EIF1AX*, *SF3B1*, *PPARG*, *MYC* genes) factors were assessed.

Results. The mean follow-up was 42 months (median 35, min 1, max 182). There were 78 cases of metastatic melanoma (39%) during this period. The following factors were identified as statistically significant ($p<0.01$) predictors of UM metastasis: tumor size, localization and cell type, mutations in the *EIF1AX*, *PPARG* and *MYC* genes.

Conclusion. The developed multifactor prognostic system for predicting the risk of UM metastasis allowed us to stratify the risk of metastasis within score system fashion and to identify three significantly different ($p<0.01$) prognosis categories: ‘unfavorable’, ‘average’ and ‘favorable’. The system needs to be validated on data from other UM patients.

Keywords: ocular oncology; uveal melanoma; metastasis; prognosis

For Citation: Vera A. Yarovaya, Iliya A. Levashov, Andrey A. Yarovoy. Prognostic multifactorial system predicting risk of metastasis in uveal melanoma. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology*. 2024; 70(4): 669-676. (In Rus).-DOI: 10.37469/0507-3758-2024-70-4-669-676

✉ Контакты: Яровая Вера Андреевна, verandreevna@gmail.com

Введение

Несмотря на высокую эффективность локальных методов лечения увеальной меланомы (УМ), практически у половины пациентов развиваются метастазы в течение длительных сроков наблюдения [1, 2]. При этом прогресс в общей онкологии и многочисленные исследования по разработке адъювантного лечения метастатической формы УМ за последние 50 лет так и не изменили заметно уровни выживаемости этих пациентов. Это обуславливает важность прогнозирования течения УМ, которое необходимо не только для информирования пациентов, но и стратификации риска и раннего выявления метастазов в группах с высоким риском, а также для отбора пациентов на клинические исследования, направленные на поиск эффективного лечения метастатической УМ [4, 5].

УМ является одним из редких примеров активного использования молекулярно-генетических методов для прогнозирования риска метастазирования [6–10]. Прогнозирование течения УМ подразумевает анализ клинических, морфологических и генетических особенностей опухоли — многочисленных и разнородных по своей природе факторов [11, 12].

Широко используемая в клинической практике классификация TNM с наиболее актуальной версией Американского объединенного комитета по изучению рака (American Joint Committee on Cancer, AJCC) позволяет стратифицировать опухоли по стадиям, но базируется только на размерах и локализации опухоли и не учитывает морфологические и генетические факторы риска метастазирования и, как следствие, не дает детального представления о прогнозе заболевания как пациенту, так и врачу [13]. При этом была предложена лишь одна прогностическая система, комплексно учитывающая все группы прогностических факторов — клинические, морфологические и молекулярно-генетические — Liverpool Uveal Melanoma Prognosticator Online (LUMPO, 2012) [14]. Коллаборационным исследованием Ophthalmic Oncology Group и одним из авторов первоначальной работы была проведена валидация этой системы на собственных клинических данных [15, 16]. Однако разработка системы проводилась по данным смертности по всем причинам, а не специфичной смертности в результате метастазов УМ, и только на выборке пациентов из Великобритании. Кроме того, были отмечены значительные трудности с онлайн-доступом к этой прогностической системе. Отсутствие единого прогностического подхода затрудняет стратификацию рисков метастазирования УМ как в клинической практике, так и при информировании пациента о прогнозе забо-

левания, что обуславливает актуальность в разработке собственного прогностической системы. Цель данного исследования — разработка комплексной системы индивидуального прогнозирования риска метастазирования УМ с учетом клинических, морфологических и молекулярно-генетических факторов.

Материалы и методы

Для разработки комплексного прогностического подхода из медицинского архива «МНТК «Микрохирургия глаза» им. С.Н. Федорова» была отобрана группа пациентов с УМ, которым проводилась энуклеация в период 2007–2022 гг. или органосохраняющее лечение (брахитерапия (БТ) или стереотаксическая радиохирургия «Гамма-Нож» (СТРХ «ГН»)) в период 2017–2022 гг. При органосохраняющем лечении материал для цитологического и молекулярно-генетического исследования был получен с помощью тонкоигольной аспирационной биопсии (ТИАБ).

Критериями включения в исследование являлись клинически установленный диагноз УМ, наличие на момент исследования актуальных клиничко-инструментальных данных о пациентах в архиве учреждения (по данным диспансерного наблюдения или, при отсутствии актуальной информации, по заключениям офтальмологов, терапевтов, онкологов или патологоанатомов, полученных через органы здравоохранения по месту жительства) и информативных образцов материала опухоли, по которым проводилось молекулярно-генетическое и морфологическое исследования, а также срок наблюдения более 12 мес. при отсутствии метастазов.

Всего были отобраны данные 202 пациентов. В качестве первичного метода лечения в 57 % случаев проводилась энуклеация ($n = 115$), в 38 % случаях — БТ ($n = 77$) и в 5 % — СТРХ «Гамма-Нож» ($n = 10$).

Всем пациентам проводилось стандартное офтальмологическое обследование, МРТ органов брюшной полости и КТ органов грудной клетки для выявления метастатического поражения печени и легких. Молекулярно-генетическое и цитологическое исследования проводились с целью исследования панели молекулярно-генетических онкомаркеров — мутаций в «горячих точках» генов *GNAQ* (экзоны 4 и 5), *GNAI1* (экзоны 4 и 5), *EIF1AX* (экзоны 1 и 2) и *SF3B1* (экзон 14), оценки статуса хромосомы 3 (тест на делецию гена *PPARG*) и хромосомы 8 (тест на амплификацию гена *MYC*) с предварительным цитологическим исследованием образца [17–20]. Материал энуклеации подвергался стандартному гистологическому исследованию.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием непараметрического U-критерия Манна – Уитни и Уилкоксона. Для сравнения качественных признаков использовались критерий χ^2 (хи-квадрат) и критерий Фишера. Анализ риска метастазирования проводился по типу «случай-контроль»: две группы пациентов — с метастазами («случаи») и без («контроль») — сравнивались на основе частоты встречаемости предполагаемого влияющего фактора. Анализ риска метастазирования, безрецидивная выживаемость и сохранность глаз оценивались по методу Каплана – Майера с проверкой значимости различий по логранговому критерию; также в анализе риска метастазирования использовался метод пропорциональной регрессии рисков Кокса. В разработке комплексного прогностического подхода использовали ROC-анализ, при котором анализировали площадь под кривой (AUC), а также данные чувствительности и специфичности. Различия между группами считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты

Средний срок наблюдения составил 42 мес. (медиана — 35, мин. — 1, макс. — 182). В данный период было отмечено 78 случаев метастазирования (39 %). Детальные характеристики

пациентов, в т. ч. без метастазов ($n = 124$) и с метастазами ($n = 78$), представлены в табл. 1.

Среди клинических факторов статистически значимо влияли на риск метастазирования размер опухоли по системе TNM и вовлечение цилиарного тела. Возраст, пол, наличие экстраокулярного роста УМ статистически значимо не влияли на риск развития метастазов.

Клеточный тип опухоли продемонстрировал статистически значимое влияние на выживаемость как по стандартной трехчастной классификации, так и по упрощенной бинарной [21].

Высокий уровень статистической значимости показали все проанализированные молекулярно-генетические факторы (мутация в гене *EIF1AX* ($p < 0,01$), делеция гена *PPARG* ($p < 0,01$) и амплификация гена *MYC* ($p < 0,01$) за исключением мутации в гене *SF3B1* ($p = 0,02$), что можно объяснить отсутствием достаточного количества длительно наблюдающихся пациентов (со сроком наблюдения 7–10 и более лет), поскольку именно при очень длительных сроках наблюдения мутация в этом гене оказывает влияние на выживаемость [22].

Для дополнительной оценки влияния прогностических факторов на риск метастазирования был проведен анализ по методу Каплана – Майера с оценкой показателя HR с использованием логрангового критерия. Результаты анализа представлены на рис. 1.

Таблица 1. Характеристики группы пациентов с результатами прогностического исследования
Table 1. Characteristics of the group of patients with prognostic study results

	Срок наблюдения, мес.			p
	Общий	Без метастазов	С метастазами	
Возраст, лет средний / мин. / макс.	55 / 10 / 88	54 / 10 / 88	57 / 17 / 86	0,14
Пол, % мужчины / женщины	41 / 59	65 / 35	51 / 49	0,06
Срок наблюдения, мес. средний / медиана мин. – макс.	42 / 35 1-182	53 / 44 12-182	24 / 18 1-129	< 0,01
TNM, % T1 / T2 T3 / T4	8 / 25 43 / 24	12 / 35 40 / 13	1 / 9 49 / 41	< 0,01
Инвазия цилиарного тела, %	30	20	46	< 0,01
Экстраокулярный рост, %	5	4	8	0,26
Клеточный тип (ВК / СК / ЭК), %	50 / 35 / 15	61 / 28 / 11	31 / 48 / 21	< 0,01
Клеточный тип* (ВК / ЭК), %	50 / 50	61 / 39	31 / 69	< 0,01
Мутация в гене <i>EIF1AX</i> , %	20 / 80	32 / 68	1 / 99	< 0,01
Мутация в гене <i>SF3B1</i> , %	16 / 84	21 / 79	8 / 92	0,02
Делеция гена <i>PPARG</i> , %	43 / 57	29 / 71	64 / 36	< 0,01
Амплификация гена <i>MYC</i> , %	63 / 33	57 / 43	75 / 25	0,01

Примечания: статистически значимые различия оценивались между группами с метастазами и без метастазов; ВК — веретенноклеточная УМ, СК — смешанноклеточная УМ, ЭК — эпителиоидноклеточная УМ; клеточный тип* — бинарная классификация [21].

Таблица 2. Стратификация факторов риска метастазирования увеальной меланомы
Table 2. Stratification of UM metastasis risk factors

	HR	Exp(β 1)	Прогностический балл
T1	-	2,05	+1
T2	2,04	2,05	+2
T3	2,87	2,05	+2,5
T4	3,54	2,05	+3
Инвазия в цилиарное тело	2,44	0,82	+2
Экстраокулярный рост	1,87 (p = 0,16)	-	+1
Эпителиоидноклеточный тип	2,50	2,07	+2
Мутация в гене <i>EIF1AX</i>	0,26	0,05	-4
Мутация в гене <i>SF3B1</i>	1,81 (p = 0,06)	-	+1
Делеция гена <i>PPARG</i>	2,62	1,65	+2
Амплификация гена <i>MYC</i>	1,85	1,21	+1,5

Таблица 3. Данные чувствительности и специфичности ROC-анализа балльной системы у пациентов с метастазами и без метастазов

Table 3. Sensitivity and specificity data of the ROC analysis of the scoring system in patients with and without metastases

Баллы	Чувствительность, %	95 % ДИ, %	Специфичность, %	95 % ДИ, %	Коэфф-т вер-ти
> 1.25	100	95,36-100,0	23,39	16,81-31,57	1,305
> 2.25	100	95,36-100,0	29,03	21,77-37,56	1,409
> 3.25	98,73	93,17-99,94 %	37,1	29,10-45,87	1,57
> 4.25	93,67	86,03-97,27 %	54,84	46,07-63,32	2,074
> 5.25	83,54	73,85-90,12 %	69,35	60,76-76,79	2,726
> 6.25	72,15	61,42-80,83	82,26	74,60-87,98	4,067
> 7.25	54,43	43,50-64,95	91,94	85,79-95,56	6,749
> 8.25	34,18	24,67-45,15	94,35	88,81-97,24	6,054
> 9.25	13,92	7,96-23,24	95,16	89,84-97,76	2,878
> 10.25	6,329	2,73-13,97	97,58	93,13-99,34	2,616

Факторы, продемонстрировавшие статистическую значимость, по результатам анализа выживаемости по методу Каплана – Майера, были дополнительно проанализированы по методу пропорциональных рисков Кокса. Показатель Exp(β 1) является эквивалентным HR, что позволяет проводить их прямое сравнение при подсчете разными методами [23]. С учетом этих данных была предложена схема прогнозирования по балльной системе, основанная на сравнении эквивалентных параметров HR и Exp(β 1). Стратификации риска в баллах проводилась по принципу расчета среднего арифметического и последующего округления до целых или полуполных значений параметров HR и Exp(β 1). Оценка значимости факторов по параметрам HR и Exp(β 1), а также расчет прогностических баллов отражены в табл. 2.

Анализ был затруднен для фактора T1, поскольку этот показатель является минимальной базовой характеристикой размера опухоли, а также для прогностических факторов экстраокулярного роста и мутации в гене *SF3B1*, которые

не продемонстрировали статистически значимого влияния на метастазирование при анализе выживаемости по методу Каплана – Майера, однако их неоднократно валидированная по данным других исследователей значимость позволяет установить этим факторам прогностическую ценность, по меньшей мере, эквивалентную 1 баллу^{2,22}. Мутация в гене *EIF1AX* обладает парадоксальным обратным эффектом на риск метастазирования, что позволяет использовать ее в балльной системе в качестве отрицательного значения.

С целью создания прогностической системы, включающей 3 категории прогнозов («благоприятный», «средний» и «неблагоприятный»), был проведен ROC-анализ данных прогностических баллов у пациентов с метастазами и без них. По результатам анализа, площадь под кривой (AUC) составила 0,85 (p < 0,01). Для выбора двух значений прогностических баллов, формирующих границы трех прогностических категорий, были проанализированы данные чувствительности и специфичности (табл. 3).

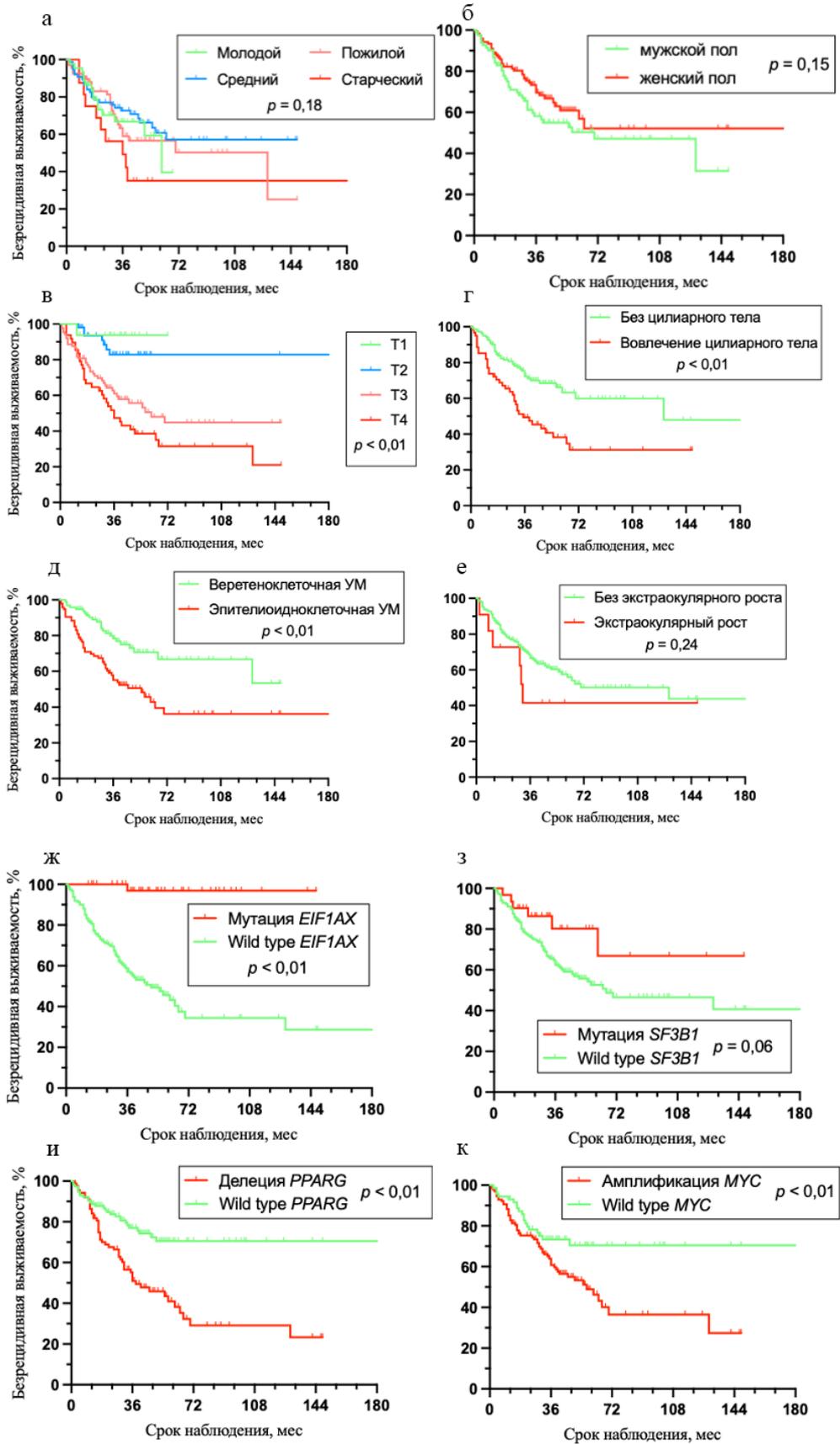


Рис. 1. Графики выживаемости пациентов с увеальной меланомой по методу Каплана – Майера в зависимости от: а — возраста, б — пола, в — размеров опухоли по системе TNM, г — инвазии цилиарного тела, д — клеточного типа, е — экстракулярного роста; ж — мутации в гене EIF1AX, з — мутации в гене SF3B1, и — делеции гена PPARG, к — амплификации гена MYC
 Fig. 1. Survival charts for UM patients according to Kaplan – Meier method depending on: а — age, б — sex, в — tumor size according to TNM system, г — ciliary body invasion, д — cell type, е — extraocular growth; ж — EIF1AX mutation, з — SF3B1 mutation, и — PPARG deletion, к — MYC amplification

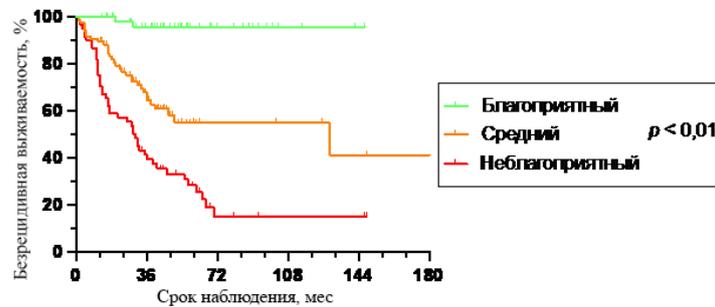


Рис. 2. Кривые выживаемости пациентов с УМ по методу Каплана – Майера с благоприятным, средним и неблагоприятным прогнозами
Fig. 2. Kaplan – Meier survival curves for UM patients with favorable, average and unfavorable prognosis

В качестве двух значений прогностических баллов, формирующих границы трех прогностических категорий, были выбраны интервалы «от 0 до 3», «от 4 до 6» и «от 7 до 12,5», что соответствует категориям «благоприятного», «среднего» и «неблагоприятного» прогнозов соответственно. В дальнейшем систему из трех прогностических категорий оценивали по методу Каплана-Майера: при сравнении «Благоприятный» vs «Средний» — HR 4,91 (95 % ДИ 2,49–9,70; $p < 0,01$); «Средний» vs «Неблагоприятный» — HR 2,30 (95 % ДИ 1,45–3,66; $p < 0,01$); «Благоприятный» vs «Неблагоприятный» — HR 9,28 (95 % ДИ 5,17–16,66; $p < 0,01$). Таким образом, статистически значимое влияние на выживаемость было продемонстрировано не только для кривой выживаемости в целом ($p < 0,01$), но и при сравнении каждой из отдельно взятых категорий. В соответствии с этими данными были построены кривые выживаемости по методу Каплана – Майера (рис. 2).

3- и 5-летняя безрецидивная выживаемость в различных прогностических категориях составила при «благоприятном» прогнозе 96 % и 96 % соответственно, при «среднем» — 64 % и 55 % соответственно, и при «неблагоприятном» — 39 % и 26 % соответственно.

Обсуждение

Разработка комплексной прогностической системы риска метастазирования УМ проводилась по данным пациентов с результатами прогностического тестирования. За счет увеличения объема выборки и включения в нее в т. ч. пациентов с УМ «больших» размеров, которым была показана энуклеация, удалось сформировать репрезентативную выборку, в которой встречаются различные прогностические факторы: размеры опухоли от T1 до T4, инвазия в цилиарное тело, экстраокулярный рост, различные виды клеточного типа и специфических мутаций в «генах-модификаторах» УМ.

Статистический анализ проводился двумя методами (метод Каплана – Майера и пропорциональной регрессии рисков Кокса) для расширенной интерпретации прогностических

данных, отношения рисков (HR) принимались эквивалентными к значениям $\text{Exp}(\beta_1)$ [23].

Диапазон HR для размера опухоли по системе TNM, по полученным данным, составил 2,05–3,43, что в целом соответствует данным литературы: в анализе С.Л. Shields и соавт. (2013) — 1,8–8,8, по данным А. Schmittel и соавт. (2004) — увеличение HR на 1,8 отмечалось на каждое увеличение размера УМ на 5 мм [13, 24]. Инвазия в цилиарное тело, согласно полученным данным, была ассоциирована с HR в 2,44, что также соответствует данным литературы: в исследовании А. Schmittel и соавт. — 3,1, в работе S. Seregard и E. Kock (2009) — 1,41; аналогичная тенденция прослеживается при анализе экстраокулярного роста — 1,87 в полученных данных, 2,5 в исследовании А. Schmittel и соавт. и 1,26 — из анализа S. Seregard и E. Kock [24, 25]. По результатам анализа HR для клеточного типа были получены показатели 2,10–2,31, частично соответствующие данным S. Seregard и E. Kock — 1,25, и данным J. Gambrelle и соавт. (2007) — 3,66 [25, 26]. Сравнительный изолированный анализ показателей HR для мутационных изменений затруднен, поскольку обычно молекулярно-генетические нарушения оцениваются в рамках общих классификационных подходов. По данным одного из наиболее крупных анализов генетических нарушений, HR для нарушений хромосомы 3 оценивался в диапазоне 2,84–6,68, для aberrаций хромосомы 8 — в 5,07–21,51; в собственном исследовании делеция гена PPARG, ассоциированная с изменениями в хромосоме 3, соответствовала HR 2,62, амплификация гена MYC, ассоциированного с изменениями в хромосоме 8, — с 1,86 [28]. Таким образом, представленные оценки в целом соответствовали данным других исследований, что позволило судить об их убедительности и возможности обоснованного использования в разработке комплексной прогностической системы риска метастазирования УМ.

Разработанная прогностическая система требует валидации на данных других пациентов с УМ и может потребовать определенной оптимизации, в т. ч. включения других дополнительных прогностических факторов, так, из всего множества

морфологических факторов в рамках данной работы учитывался только клеточный тип опухоли. Также использование системы должно учитывать следующую особенность: отсутствие мутации в материале ТИАБ и соответствующее молекулярно-генетическое заключение не исключают наличия этой мутации в «нативной» ткани опухоли. Такая особенность обусловлена опухолевой гетерогенностью, характерной для УМ, и требует дальнейшего всестороннего изучения [28, 29].

Заключение

Разработанная комплексная система прогнозирования риска метастазирования увеальной меланомы, учитывающая данные ключевых клинических, морфологических и молекулярно-генетических факторов, позволила стратифицировать риск метастазирования по баллам и выделить три достоверно различающихся между собой ($p < 0,01$) категории прогноза: «неблагоприятный», «средний» и «благоприятный».

Благодарности

Авторы выражают благодарность А.Р. Зарецкому за помощь в анализе результатов молекулярно-генетических исследований и А.В. Шацких за помощь в анализе результатов гистологического исследования.

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Соблюдение прав пациентов и правил биоэтики

Исследование выполнено в соответствии с Хельсинкской декларацией ВМА в редакции 2013 г. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Compliance with patient rights and principles of bioethics

The study was carried out in accordance with the WMA Declaration of Helsinki as amended in 2013. All patients gave written informed consent to participate in the study.

Финансирование

Исследование выполнено без спонсорской поддержки.

Financing

The work was performed without external funding.

Участие авторов

Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: разработке концепции статьи, получении и анализе фактических данных, написании и редактировании текста статьи, проверке и утверждении текста статьи. Все авторы одобрили финальную версию статьи перед публикацией, выразили согласие нести ответственность за все аспекты работы, подразумевающую надлежащее изучение и решение вопросов, связанных с точностью или добросовестностью любой части работы.

Authors' contributions

All authors have made a substantial contribution to the publication: conception of the work, acquisition and analysis of data, drafting and editing the article, revision and final approval of the version to be published.

All authors approved the final version of the article before publication and agreed to take responsibility for all aspects of the work, ensuring proper investigation and resolution of issues related to the accuracy or integrity of any part of the work.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Yang J., Manson D.K., Marr B.P., et al. Treatment of uveal melanoma: where are we now? *Ther Adv Med Oncol.* 2018; 10: 175883401875717.-DOI: <https://doi.org/10.1177/1758834018757175>.
2. Kaliki S., Shields C., Shields J. Uveal melanoma: Estimating prognosis. *Indian J Ophthalmol.* 2015; 63(2): 93.-DOI: <https://doi.org/10.4103/0301-4738.154367>.
3. Singh A.D., Turell M.E., Topham A.K. Uveal Melanoma: trends in incidence, treatment, and survival. *Ophthalmology.* 2011; 118(9): 1881-1885.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.01.040>.
4. Яровая В.А., Яровой А.А., Зарецкий А.Р., et al. Молекулярно-генетический анализ увеальной меланомы при органосохраняющем лечении. *Практическая медицина.* 2018; 114(3): 213-216. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/molekulyarno-geneticheskiy-analiz-uvealnoy-melanomy-pri-organosohranyayuschem-lechenii>. [Yarovaya V.A., Yarovoy A.A., Zaretsky A.R., Molecular genetic testing of uveal melanoma in eye saving treatment. *Practical Medicine.* 2018; 114(3): 213-216. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/molekulyarno-geneticheskiy-analiz-uvealnoy-melanomy-pri-organosohranyayuschem-lechenii>. (In Rus)].
5. Саакян С.В., Амирян А.Г., Цыганков А.Ю., et al. Клинические, патоморфологические и молекулярно-генетические особенности увеальной меланомы с высоким риском метастазирования. *Российский офтальмологический журнал.* 2015; 8(2): 47-52. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-patomorfologicheskikh-i-molekulyarno-geneticheskikh-faktorov-v-razviti-ekstrabulbarnogo-rosta-uvealnoy-melanomy>. [Saakyan S.V., Amiryanyan A.G., Tsygankov A.Yu., et al. Clinical, pathomorphological and molecular genetic aspects of uveal melanoma with high metastatic risk. *Russian Ophthalmological Journal.* 2015; 8(2): 47-52. URL: <https://cyberleninka.ru/article/n/rol-patomorfologicheskikh-i-molekulyarno-geneticheskikh-faktorov-v-razviti-ekstrabulbarnogo-rosta-uvealnoy-melanomy>. (In Rus)].
6. Hoim V., Helgadottir H. The genetics of uveal melanoma: current insights. *Appl Clin Genet.* 2016; Volume 9: 147-155.-DOI: <https://doi.org/10.2147/TACG.S69210>.
7. Jager M.J., Shields C.L., Cebulla C.M., et al. Uveal melanoma. *Nat Rev Dis Primers.* 2020; 6(1).-DOI: <https://doi.org/10.1038/s41572-020-0158-0>.
8. Olopade O.I., Pichert G. Cancer genetics in oncology practice. *Ann Oncol.* 2001; 12(7): 895-908.-DOI: <https://doi.org/10.1023/A:1011176107455>.
9. Chattopadhyay C., Kim D.W., Gombos D.S., et al. Uveal melanoma: From diagnosis to treatment and the science in between. *Cancer.* 2016; 122(15): 2299-2312.-DOI: <https://doi.org/10.1002/cncr.29727>.
10. Зарецкий А.Р., Яровая В.А., Чудакова Л.В., et al. Опыт молекулярного тестирования увеальной меланомы I-III стадии при консервативном и хирургическом лечении. *Вопросы онкологии.* 2018; 5: 625-632.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2018-64-5-625-632>. [Zaretsky A.R., Yarovaya V.A., Chudakova L.V., et al. Molecular testing of stage I-III uveal melanoma in the context of conservative or surgical treatment: our experience. *Voprosy Onkologii = Problems in Oncology.* 2018; 5: 625-632.-DOI: <https://doi.org/10.37469/0507-3758-2018-64-5-625-632>. (In Rus)].

11. Gill H.S., Char D.H. Uveal melanoma prognostication: from lesion size and cell type to molecular class. *Can J Ophthalmol.* 2012; 47(3): 246-253.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jejo.2012.03.038>.
12. Singh A.D., Zabor E.C., Radivoyevitch T. Estimating cured fractions of uveal melanoma. *JAMA Ophthalmol.* 2021; 139(2).-DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2020.5720>.
13. Shields C.L., Kaliki S., Furuta M., et al. American joint committee on cancer classification of posterior uveal melanoma (tumor size category) predicts prognosis in 7731 patients. *Ophthalmology.* 2013; 120(10): 2066-2071.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.03.012>.
14. Eleuteri A., Damato B., Coupland S.E., et al. Enhancing survival prognostication in patients with choroidal melanoma by integrating pathologic, clinical and genetic predictors of metastasis. *Int J Biomed Eng Technol.* 2012; 8(1): 18.-DOI: <https://doi.org/10.1504/IJBET.2012.045355>.
15. DeParis S.W., Taktak A., Eleuteri A., et al. External validation of the Liverpool uveal melanoma prognosticator online. *IOVS.* 2016; 57(14): 6116.-DOI: <https://doi.org/10.1167/iovs.16-19654>.
16. Cunha Rola A., Taktak A., Eleuteri A., et al. Multicenter external validation of the Liverpool uveal melanoma prognosticator online: an OOG collaborative study. *Cancers (Basel).* 2020; 12(2): 477.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers12020477>.
17. Souri Z., Wierenga A.P.A., van Weeghel C., et al. Loss of BAP1 is associated with upregulation of the NFkB pathway and increased HLA class I expression in uveal melanoma. *Cancers (Basel).* 2019; 11(8): 1102.-DOI: <https://doi.org/10.3390/cancers11081102>.
18. Chana J.S., Cree I.A., Foss A.J.E., et al. The prognostic significance of c-myc oncogene expression in uveal melanoma. *Melanoma Res.* 1998; 8(2): 139-144.-DOI: <https://doi.org/10.1097/00008390-199804000-00006>.
19. Parrella P., Caballero O.L., Sidransky D., Merbs S.L. Detection of c-myc amplification in uveal melanoma by fluorescent in situ hybridization. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001; 42(8): 1679-1684. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11431428>.
20. Яровая В.А., Яровой А.А., Чудакова Л.В., и др. Комплексный анализ прогностической значимости aberrаций хромосомы 8 у пациентов с увеальной меланомой. *Успехи молекулярной онкологии.* 2022; 9(1): 57-63.-DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2022-9-1-57-63>. [Yarovaya V.A., Yarovoy A.A., Chudakova L.V., Levashov I.A., Zaretsky A.R. Comprehensive analysis of chromosome 8 abnormalities and its prognostic value in patients with uveal melanoma. *Advances in Molecular Oncology.* 2022; 9(1): 57-63.-DOI: <https://doi.org/10.17650/2313-805X-2022-9-1-57-63>. (In Rus)].
21. Яровая В.А., Шацких А.В., Зарезкий А.Р., et al. Прогностическое значение клеточного типа увеальной меланомы. *Архив патологии.* 2021; 83(4): 14.-DOI: <https://doi.org/10.17116/ptol20218304114>. [Yarovaya V.A., Shatskikh A.V., Zaretsky A.R., et al. The prognostic value of uveal melanoma cell type. *Russian Journal of Archive of Pathology.* 2021; 83(4): 14-21. (In Rus)].
22. Decatur C.L., Ong E., Garg N., et al. Driver mutations in uveal melanoma. *JAMA Ophthalmol.* 2016; 134(7): 728.-DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2016.0903>.
23. Abd ElHafeez S., D'Arrigo G., Leonardis D., et al. Methods to analyze time-to-event data: the Cox regression analysis. Ed. by Georgakilas A. *Oxid Med Cell Longev.* 2021; 2021: 1-6.-DOI: <https://doi.org/10.1155/2021/1302811>.
24. Schmittl A., Bechrakis N.E., Martus P., et al. Independent prognostic factors for distant metastases and survival in patients with primary uveal melanoma. *Eur J Cancer.* 2004; 40(16): 2389-2395.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2004.06.028>.
25. Seregard S., Kock E. Prognostic indicators following enucleation for posterior uveal melanoma. *Acta Ophthalmol Scand.* 2009; 73(4): 340-344.-DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0420.1995.tb00039.x>.
26. Gambrelle J., Grange J.D., Devouassoux Shisheboran M., et al. Survival after primary enucleation for choroidal melanoma: changes induced by the introduction of conservative therapies. *Graefe's Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2007; 245(5): 657-663.-DOI: <https://doi.org/10.1007/s00417-006-0477-1>.
27. 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. *Ophthalmology.* 2017; 124(10): 1523-1531.-DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.04.003>.
28. de Lange M.J., Nell R.J., van der Velden P.A. Scientific and clinical implications of genetic and cellular heterogeneity in uveal melanoma. *Molecular Biomedicine.* 2021; 2(1): 25.-DOI: <https://doi.org/10.1186/s43556-021-00048-x>.
29. Miller A.K., Benage M.J., Wilson D.J., et al. Uveal melanoma with histopathologic intratumoral heterogeneity associated with gene expression profile discordance. *Ocul Oncol Pathol.* 2017; 3(2): 156-160.-DOI: <https://doi.org/10.1159/000453616>.

Поступила в редакцию / Received / 30.01.2024

Прошла рецензирование / Reviewed / 15.02.2024

Принята к печати / Accepted for publication / 22.02.2024

Сведения об авторах / Author's information / ORCID

Вера Андреевна Яровая / Vera A. Yarovaya / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8937-7450>.

Илья Андреевич Левашов / Iliya A. Levashov / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6949-1002>.

Андрей Александрович Яровой / Andrey A. Yarovoy / ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-2219-7054>.

